

Revisiones

Retinoides

A. Montis Suau

Introducción

La vitamina A o retinol es necesaria para la vida. El organismo no la sintetiza y por tanto es un elemento indispensable de la dieta.

El reino vegetal es muy rico en precursores de la vitamina A, son los carótenos que en el intestino delgado pueden transformarse en retinol según las necesidades del organismo. La vitamina A se almacena en el hígado.

El retinol es necesario para el crecimiento, reproducción, visión y para la proliferación y diferenciación del tejido epitelial; especialmente de la piel.^{1, 2}

No se sabe cómo actúa la vitamina A sobre el metabolismo celular, con la excepción de su papel en la regeneración de la púrpura visual.³

Los retinoides son derivados sintéticos de la vitamina A.

En un sentido más amplio retinoides es un término genérico, que abarca los compuestos naturales con actividad biológica de la vitamina A y los análogos sintéticos de la vitamina A con o sin la actividad biológica del retinol.⁴

Isler obtuvo la vitamina A sintética en 1946.

Manipulando la molécula de la vitamina A sintética se pueden obtener numerosos derivados sintéticos del retinol, llamados retinoides.

Académico numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca.

Desarrollo de la investigación

La investigación animal demostró que la carencia de vitamina A producía modificaciones en el tejido epitelial, tales como aumento de la queratinización y metaplasia escamosa en las mucosas.⁵ La administración de retinol corregía tales defectos por lo cual se le llamó antiqueratinizante.

El déficit de la vitamina A en el hombre produce sequedad de la piel con hiperqueratosis folicular.⁶

Estos hallazgos hicieron que se estudiase el papel de la vitamina A en la enfermedad de Darier,⁷ en la ictiosis⁸ y en otras dos dermatosis muy frecuentes con defecto de la queratinización como la psoriasis⁹ y el acné.

En el tratamiento de la psoriasis dosis altas de vitamina A del orden de 400.000 unidades internacionales día (U.I.) no dieron resultado. En el acné dosis de 100.000-300.000 (U.I.) día durante 4 meses consiguieron cierta mejoría. La administración a los pacientes con psoriasis de 2-4 millones de vitamina A (U.I.) diarios mejoraba la psoriasis produciendo un cuadro de hipervitaminosis A caracterizado por la sequedad de la piel sana y signos de hipertensión intracraneal.⁹

Estos conocimientos sugirieron la conveniencia de investigar derivados sintéticos de la vitamina A, con la finalidad de encontrar retinoides con más efecto terapéutico y menos efectos secundarios.

Se pensó que los retinoides podrían tener un gran porvenir en oncología, ya que la vitamina A tiende a normalizar el tejido epitelial alterado.

En 1962 se comprobó que la vitamina A ácida o ácido retinoico, aplicada tópicamente, era útil en diversas dermatosis.¹⁰ Posteriormente se demostró la gran eficacia de la aplicación de la vitamina A ácida en el acné vulgaris.¹¹

En la década de los sesenta se realizaron los trabajos de investigación básica y el programa de selección. En 1970 se disponía de varios retinoides para la investigación clínica⁴ y en 1973 se publicaron los primeros trabajos confirmando la eficacia de los retinoides en dermatología.¹²

Actualmente hay dos retinoides en uso clínico: el etretinato o retinoide aromática o RO 10-9359 (número de la Roche), introducido en Europa en octubre de 1982 con el nombre de tigasón y el isotretinoín o ácido 13-CIS retinoico o RO 4-3780 (número de la Roche), registrado en Estados Unidos en septiembre de 1982 con el nombre de accutane.

Cómo actúan los retinoides

El mecanismo íntimo de acción de los retinoides es desconocido.

La investigación básica está en plena expansión y lo mismo la investigación clínica. Día tras día se van conociendo nuevos aspectos de la acción de los retinoides y nuevas indicaciones terapéuticas. Los investigadores están sorprendidos por las múltiples cosas que los retinoides pueden hacer a las células. Su acción es pleotrópica. Cada retinoide tiene su propio espectro de actividad. Los retinoides hacen entre otras muchas cosas:

1) Modulan la queratinización: el etretinato en la epidermis normal provoca una hiperplasia con aumento de síntesis del D.N.A. y del número de mitosis. Esta hiperproliferación celular ordenada hace que se provoque una acantosis, es decir engrosamiento del cuerpo mucoso de Malpighio. La respuesta es inversa en los estados hiperproliferativos benignos de la piel, como por ejemplo la psoriasis en la que el etretinato provoca una disminución de las mitosis, de la hiperproliferación celular y de la acantosis.¹³

Los retinoides provocan un desprendimiento de la capa córnea, dosis dependiente, y aumento de la pérdida trans-epidérmica de agua. Modifican la función barrera de la piel.

2) Acción anticancerosa: si al animal de experimentación se le provoca un papiloma o un cáncer con sustancias químicas o por mecanismos físicos, tal transformación del epitelio queda inhibida en presencia de los retinoides.^{14, 15}

Actúan como anti-promotores tumorales debido a su tendencia a restablecer el modelo de diferenciación normal de la piel. También actúan en la fase de iniciación tumoral.

3) Acción anti-inflamatoria: es muy evidente en la clínica, tanto en la psoriasis grave como frente al acné severo. Se desconoce el mecanismo de esta acción anti-inflamatoria. La experimentación animal ha demostrado que el mecanismo de esta actividad anti-inflamatoria es diferente a la de la cortisona, los inmunosupresores y los anti-inflamatorios no esteroides.²⁰

4) Inhiben la producción de colágena por los fibroblastos.²¹

5) Aumentan la síntesis de colágeno.²³

6) Disminuyen la secreción de sebo. El isotretinoín disminuye notablemente el tamaño de la glándula sebácea y reduce de una forma espectacular la producción de sebo.²² El etretinato no modifica la glándula sebácea.

7) Modulan la inmunidad: el déficit de vitamina A provoca un aumento de la frecuencia y gravedad de ciertas infecciones.²⁴ En los países subdesarrollados disminuye la mortalidad infantil al dar suplementos de vitamina A, posiblemente por decre-

cer la incidencia de determinadas infecciones.²⁵

Los retinoides actúan sobre los linfocitos T^{16, 26} y linfocitos B.^{16, 27} Sobre las células asesinas naturales,²⁸ sobre los macrófagos,²⁹ sobre las células de Langerhans²⁹ y sobre la producción de interferón. Inhiben la migración de los leucocitos polinucleares hacia la epidermis.^{17, 18}

Con modelos experimentales se ha comprobado que los retinoides en determinadas circunstancias aumentan la inmunidad y en otras la disminuyen. Actúan como inmunomoduladores.¹⁹

Los efectos antineoplásicos de los retinoides en parte serían debidos a su acción sobre el sistema inmunológico.

La modulación de la queratinización y la modulación de los leucocitos polinucleares y linfocitos explicarían en parte la acción beneficiosa del etretinato en la psoriasis y en otros trastornos de la queratinización.

La normalización de la hiperqueratosis del canal folicular, la reducción de la producción de sebo y la acción anti-inflamatoria explicarían la acción beneficiosa del isotretinoín sobre el acné y otras erupciones acneiformes.

Indicaciones terapéuticas de los retinoides

La indicación fundamental del etretinato es la psoriasis severa generalizada.^{31, 32}

La indicación fundamental del isotretinoín es el acné conglobata intenso, recalcitrante al tratamiento convencional.^{33, 34}

El etretinato es efectivo en la mayoría de formas clínicas de psoriasis, pero las mejores respuestas se observan en los casos complicados como es la eritrodermia psoriásica y la psoriasis pustulosa generalizada. La eritrodermia se blanquea en 6-8 semanas y la psoriasis pustulosa ge-

neralizada con mayor rapidez, promedio 3 semanas. Sobre la artropatía psoriásica el efecto es moderado.

No es un tratamiento curativo (ya que la etiología de la psoriasis sigue siendo desconocida) sino morbostático. Son frecuentes las remisiones prolongadas de la psoriasis severa después de un ciclo de etretinato.

Los retinoides pueden utilizarse como medicación única o asociados a otras terapéuticas. Como monoterapia da excelentes resultados en las formas graves de la psoriasis.

El etretinato no presenta el fenómeno del rebote, tan frecuente cuando se trataba la psoriasis con cortisona oral. Con dosis bajas de etretinato se puede mantener el paciente en remisión durante años.

Otras indicaciones del etretinato son trastornos hereditarios de la queratinización como ictiosis, enfermedad de Darier y queratodermias palmo-plantares,^{35, 46} en las cuales consigue normalizar el aspecto de la piel.

El etretinato se ha demostrado beneficioso en el eccema hiperqueratósico palmo-plantar, la pitiriasis rubra pilaris, la pustulosis subcórnea de Sneddon-Wilkinson, bacteriide pustulosa de Andrew, eritema anual centrífugo con postulación, el liquen plano erosivo de la mucosa oral, la eritroqueratodermia variabilis de Mendes Da Costa y en la poroqueratosis de Mibelli diseminada.

En virtud de sus acciones anti-inflamatorias e inmunomoduladoras el etretinato se ha ensayado en la enfermedad de Behçet, el lupus eritematoso discoide diseminado, el penfigoide ampolloso con eosinofilia, la enfermedad de Duhring-Brocq y la sarcoidosis cutánea.

El etretinato no es útil en el acné.

El isotretinoín es efectivo en todos los tipos y grados de acné, pero los resultados terapéuticos son excelentes en el acné conglobata intenso y

recalcitrante^{33, 34} al tratamiento convencional.

La mayoría de pacientes con acné severo se controlan con antibióticos orales pero hay un pequeño porcentaje (5-10 %) que no responden; para estos pacientes el isotretinoín puede ser la solución.

El acné conglobata se caracteriza por durar muchos años, y por la aparición de nódulos inflamatorios dolorosos, que dejan cicatrices importantes que desfiguran la imagen del individuo y que con frecuencia obligan a desbridamientos con anestesia general. Son pacientes con tremendos problemas físicos y psicológicos.³⁷ Con frecuencia están bastante deprimidos y algún experto ha comentado que tienen cicatrices en la piel y en el alma. Un noventa por ciento de estos pacientes responden al isotretinoín. Su acné conglobata entra en remisión y al cesar el tratamiento continúa la mejoría clínica, la cual es máxima a los dos meses de finalizado el tratamiento. La remisión puede durar meses, pero en la mayoría de pacientes es para toda la vida. Es una curación del acné severo.

También deben ser tratados con isotretinoín los pacientes que llevan años controlando su acné con antibióticos orales y solicitan una solución definitiva. El isotretinoín es muy efectivo en la foliculitis a gram-negativos³⁸ y puede controlar la rosácea que no responde a la tetraciclina.³⁹ El isotretinoín es mucho menos efectivo que el etretinato en la psoriasis, enfermedad de Darier, ictiosis y otros trastornos hereditarios de la queratinización.

Dosis y vía de administración de los retinoides

La dosis óptima de etretinato es de 1 mg, por kg de peso y día, por vía

oral, después de las comidas y en varias tomas. La dosis de mantenimiento es un problema a individualizar en cada paciente.³⁶

El etretinato se almacena en el tejido adiposo y suprarrenal; tarda un año en ser eliminado a partir del paro en la administración.

La dosis óptima de isotretinoín es de 1 mg por kg de peso y día, después de las comidas. En el acné severo la duración del tratamiento es de 20 semanas.³⁷

El isotretinoín es eliminado en un mes a partir del cese en la administración.

Eficacia de la retinoides en otras enfermedades

Los retinoides actualmente disponibles tienen pocas indicaciones fuera del campo de la dermatología, sin embargo debido a su amplio espectro se están ensayando en un gran grupo de enfermedades.

El entrenamiento ha logrado la regresión de la leucoplasia de la cavidad bucal y de los papilomas de la vejiga urinaria.⁴⁰

El isotretinoín ha obtenido brillantes resultados en la papilomatosis laríngea agresiva.⁴² En la displasia de cérvix se están ensayando las aplicaciones tópicas de retinoides.

El etretinato mejora, por otra parte, la distrofia de la vulva (liquen escleroso y atrófico).

En los linfomas de células T, en particular en los estados iniciales de la micosis fungoide, el isotretinoín puede inducir una rápida remisión clínica, pero la curación no es completa ya que la histología comprueba que no desaparece totalmente el infiltrado polimorfo.⁴¹ Es un tratamiento paliático. Se ha obtenido cierta respuesta del síndrome mielodisplásico (preleucemia) al isotretinoín.⁴³

En los grandes fumadores la meta-

plasia bronquial precancerosa remite con el etretinato.⁴⁴

Efectos colaterales de los retinoides

Los efectos colaterales de los retinoides son muy importantes y parecidos a los que produce la intoxicación crónica por vitamina A. Son dosis dependientes.

Es totalmente imprescindible informar detenidamente al paciente antes de prescribir retinoides.

1) Ambos son potentes drogas teratógenas.^{45, 46}

Es bien conocido que la hipervitaminosis A durante el embarazo puede dar malformaciones congénitas.⁴⁷ A pesar de estar los retinoides contraindicados durante el embarazo, en Estados Unidos entre 1982-1984, 120.000 mujeres jóvenes en edad de concebir recibieron isotretinoín.⁴⁸ Algunas de estas mujeres quedaron gestantes y tuvieron hijos normales, otras abortos espontáneos y otras hijos con malformaciones.⁴⁸ El síndrome teratógeno por isotretinoín se caracteriza por malformaciones del sistema nervioso central, oído y corazón.⁴⁵ El etretinato produce malformaciones similares al isotretinoín.

Es obligada la práctica de un test del embarazo en las mujeres jóvenes, antes de iniciar el tratamiento. No deben concebir durante la toma de retinoides, ni durante un mes después de la toma de isotretinoín ni un año después de la última toma de etretinato.

Los retinoides son teratógenos, pero no son mutágenos, no tienen efectos adversos sobre el aparato reproductor masculino y tampoco son oncogénicos, sino más bien lo contrario.

2) Alteraciones de los lípidos: ambos retinoides alteran el metaboli-

smo de los lípidos, el isotretinoín es más potente en este sentido.^{49, 50} Con el isotretinoín aproximadamente un 25 % de pacientes presentan aumento de los triglicéridos, un 15 % presentan un descenso de las lipoproteínas de alta densidad y un 7 % presentan un aumento de colesterol.⁵¹

Los cambios de los lípidos son mucho más importantes si hay factores de riesgo asociados como diabetes, obesidad, tabaco, alcohol, anticonceptivos orales e historia familiar de trastorno lipometabólico.⁵²

Algunos pacientes consiguen normalizar la alteración de los lípidos disminuyendo la dosis de retinoides, y siguiendo dieta pobre en grasa animal, abstención de alcohol y reducción del peso.⁵³

Los cambios de los lípidos son reversibles; las cifras vuelven a la normalidad al suspender el tratamiento.

El trastorno de los lípidos es un serio inconveniente cuando hay que tratar pacientes de forma muy prolongada por el peligro de potenciar la arteriosclerosis y sus complicaciones cardiovasculares. Es obligado controlar los lípidos plasmáticos antes de iniciar el tratamiento con retinoides y durante el tratamiento.

3) Alteraciones óseas: el isotretinoín administrado durante largos períodos y a dosis altas para trastornos de la queratinización puede dar lugar a la formación de hueso en las uniones ligamentosas.⁵⁴ Se afectan preferentemente los ligamentos de la columna vertebral cervical y aumenta la densidad ósea de los cuerpos vertebrales. Tales hiperostosis son excepcionales después de ciclos breves de isotretinoín, para el tratamiento del acné severo.

Con el isotretinoín administrado a largo plazo se han descrito alteraciones radiológicas similares al síndrome de la hiperostosis esquelética di-

fusa idiopática⁵⁵ y en los niños hay dos casos publicados de cierre prematuro de las epífisis.⁵⁶

No debe administrarse isotretinoín antes de haber finalizado el crecimiento.

El etretinato produce hiperostosis de menor intensidad.

4) Alteraciones cutáneo-mucosas y otros efectos colaterales.

Las alteraciones cutáneo-mucosas son muy frecuentes y bien toleradas por un paciente bien informado con una dermatosis importante.

Un 90 % de pacientes presentan queilitis y un 80 % sequedad de la piel, descamación del centro de la cara, prurito, sequedad de la boca y sequedad de la nariz con fácil epistaxis. Un 38 % presentan conjuntivitis y un 16 % síntomas musculoesqueléticos. Con menor frecuencia se observa adelgazamiento del pelo, rash, descamación palmo-plantar, infecciones cutáneas, síntomas digestivos inespecíficos, dolor de cabeza y fotosensibilidad. Algunos pacientes tienen disminución de la tolerancia a las lentillas de contacto, dolor torácico pasajero, aumento de la creatín fosfoquinasa después de ejercicios violentos, disminución de la visión nocturna y cuadro de pseudotumor cerebral.

La intoxicación crónica por vitamina A puede producir cirrosis hepática.⁵⁷

En pacientes sometidos a tratamiento prolongado con etretinato las biopsias hepáticas repetidas no han demostrado alteraciones del parénquima hepático.⁵⁸

Nuevos retinoides: RO 1670, RO 13-6298 y RO 15.1570

Varios nuevos retinoides están en fase de estudio.

El RO 1670 es el principal metabolito

del etretinato (ácido libre del etretinate). Su acción terapéutica y sus efectos colaterales son superponibles a los del etretinato. El RO 1670 no se acumula en el tejido adiposo y se elimina con rapidez, (el 95 % en diez días); esto es una gran ventaja cuando hay que tratar mujeres jóvenes en edad de concebir. Parece ser que el RO 1670 sustituirá al etretinate.⁵⁹

El RO 13.6298, pertenece a una nueva generación de retinoides (tercera generación) llamados arotinoides o superretinoides.

El RO 13.6298 en la experimentación animal y humana se ha mostrado entre 500 a 1.000 veces más potente que el etretinato. Su acción terapéutica es similar al etretinato. Algunos pacientes con psoriasis extensas que no respondieron al etretinate lo hicieron al 13.6298. Es decir que no hay resistencia cruzada con el etretinato. No es efectivo en el acné severo.

El RO 13.6298 no altera los lípidos plasmáticos. El RO 13.6298 tiene una marcada actividad anti-inflamatoria, antitumoral e inmunomoduladora. Es muy superior al etretinato en el tratamiento de la artropatía psoriática y se está investigando su actividad en la artritis reumatoide.^{59, 60}

El RO 15.1570 es un arotinoide con un grupo sulfuro polar terminal. Tiene una potente acción antipapiloma y anticáncer en el animal de experimentación.^{59, 60}

Desgraciadamente estos nuevos retinoides siguen siendo teratógenos en el animal de experimentación.

Importancia de los retinoides

Los retinoides tienen un efecto espectacular en enfermedades devastadoras de la piel, las cuales con

frecuencia repercuten sobre el psiquismo de los pacientes, aislándolos socialmente y causándoles una depresión. La vida de muchos seres humanos ha cambiado gracias a los retinoides. Por tales razones y a pesar de sus serios efectos colaterales ambos retinoides se han autorizado en muchos países después de una experta valoración del coeficiente beneficio/riesgo.

A consecuencia de sus múltiples acciones es lógico pensar que los nuevos retinoides encuentren indicacio-

nes en diversos campos de la medicina. Se están investigando actualmente en reumatología, oncología e inmunología. Parece ser que tendrán un gran papel como agentes antiinflamatorios y en la prevención farmacológica del cáncer.

Se están buscando nuevos retinoides con acciones más específicas y con menos efectos secundarios. El descubrimiento de retinoides no teratogénos y con actividad clínica es el principal objetivo para los próximos años.

Bibliografía

1. Goodhart RS, Wohl MG. Manual of Clinical Nutrition. Lea and Febiger. Filadelfia, 1964.
2. Wagner F, Falkers K. Vitamins and coenzymes. Interscience Publishers; New York, 1964.
3. Wald G. Molecular basis of visual excitation. Science 1968; 162: 230-239.
4. Bollag W, Geiger SM. The development of retinoids in dermatology. Retinoid Therapy. The proceedings of International Conference held in London. 16-18 Mayo 1983. (MTP. Press Limited. 1983).
5. Wolbach SB, Howe PR. Tissue changes following de privation of fat soluble A. vitamin. J. Exp. Med. 1925; 42: 753.
6. Frazier CU, Hu CK. Cutaneous lesions associated with a deficiency in vitamin A in man. Arch. Intern. Med. 1981; 48: 507.
7. Peck SM, Chargin L, Sobotku H. Kerarosis follicularis (Darier's disease) a vitamin A deficiency disease. Arch. Derm. Syph. 1941; 43: 223.
8. Rapaport H.G. The treatment of itchyosis with vitamin A. J. Pediatr. 1942; 21: 773.
9. Frey JR, Schoch MA. Therapeutische Versuche bei Psoriasis mit vitamin A, rugleich ein Beitrag zur A-Hy- pervitaminose. Dermatológica. 1052; 104: 80.
10. Stüttgen G. Zur likal behandlung van Kerotosen mit vitamin A- SäÜre. Dermatológica 1962; 124: 65.
11. Kligman AM, Fulton JE, Plewig G. Tropical vitamin A acid in acne vulgaris. Arch. Dermat 1969; 99: 469.
12. Runne U, Orfanos CE, Gartmann H. Perurale Applikation zweier Derivate der Vitamin A. säure zur internen Psoriasis Therapie. 13 cis-beta. Vitamin A säure und vitamin A. Säüre-aethyla mid. Arch. Dermatol. Forsch. 1973 247: 171.
13. Dierlich E, Orfanos CE, Pullman H, Steigleder GK. Epidermale Zellproliferation unter oraler Retinoid-Therapie bei Psoriasis. Arch. Dermat. Res. 1979; 264: 169-177.
14. Goodman De W. Vitamin A and retinoids in health and disease. New England. J. Med. 1984; 310: 1023-1031.
15. Bollag W. Therapeutic effect of an aromatic retinoid acid analog and chemically induced skin papillomas and carcinomas in man. Wur. J. Cáncer. 1974; 10: 731.
16. Bauer R, Orfanos CE. Trimethylmethoxy phenyl retinoic acid (Ro 10.1670) inhibit mitogen-induced DNA- Synthesis in peripheral blood lymphocytes in vitro. Br. J. Derm. 1981; 105: 19-24.
17. Bauer R, Schultz R, Orfanos CE. Disordered motility of polymorphonuclear granulocytes under aromatic retinoid in ipsoriasis vulgaris. Inhibition of the cytoplasmic microtubular system. Archs. Derm. Res. 1982; 273: 166.
18. Bauer R, Orfanos CE. Effects of synthetic retinoids on human peripheral blood lymphocytes and polymorphonuclears in vitro: in Cunliffe, Retinoid therapy p.p. 101-118 MTB. Press Lancaster 1984.
19. Tsombaos D, Orfanos CE. Ultrastructural evidence suggesting an immunomodulatory activity or oral retinoid. Its effect on dermal components in psoriasis. Br. J. Derm. 1981; 104: 37-45.
20. Bradshaw D, Cashin CH, Kennedy AS. Anti-inflammatory effects of the retinoids; in Cunliffe. Miller. Retinoid therapy. p.p. 335-343. MTP Press. Lancaster 1984.
21. Brinckerhoff CE. *et al.* Inhibition by retinoid acid of collagenasa production in rheumatoid synovial cell New England. J. Med. 1980; 303-436.
22. Gómez EC. Actions of isotretinoin and etretinate on pilosebaceous unit. J. Am. Acad. Derm. 1982; 6: 746-750.
23. Nelson DL, Balian G. The effect of retinoic acid on collagen synthesis by human dermal fibroblasts. Collagen Rel. Res. 1984; 4: 119-128.
24. Scrimshaw NS, Taylor CE, Cordon JE. Interactions of nutrition and infection. W.H.O. Mongr. Ser. No. 57 p.p. 40-41, 87-94, 143-

- 180 World Health Organization Geneva 1968.
25. Sommer A *et al.* Impact of vitamin A supplementation on childhood Mortality. *Lancet* 1986; ii: 1969-1173.
26. Dennert G, Lotan R. Effects of retinoid acid on the immune system: Stimulation of T. Killer all induction. *Eur. J. Immunol.* 1978; 8: 23-29.
27. Dresser DW. Adjuvanticity of vitamin A. *Nature London* 1968; 217: 527-529.
28. Goldfarb RH, Herberman RB. Natural Killer cell reactivity: Regulatory interaction among phorbol ester, interferon cholera toxin, and retinoic acid. *J. Immunol.* 1980; 126: 2129-2135.
29. Rhodes J, Oliver S. Retinoids as regulator of macrophage function. *Immunology* 1980; 40: 467-472.
30. Blalock JE, Gifford GE. Comparison of the suppression of interferon production and inhibition of its action by vitamin A and related compounds. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 1976; 153: 298-300.
31. Lassus A. Systemic treatment of psoriasis with oral retinoic acid derivative (Ro.10.9359). *Br. J. Derm.* 1980; 102: 195-202.
32. Wolska H, Jabłńska St, Bounameaux Y. Etretinate in severe psoriasis. *J.M. Acad. Derm.* 1983; 9: 883-889.
33. Peck GL *et al.* Prolonged remission of cystic of conglobate acne with 13 cis retinoic acid. *New England J. Med.* 1979; 300: 329-333.
34. Wokolek H, Hennes R, Schell H, Vogt HJ. Relapse rate of acne conglobata after stopping isotretinoin in Cunliffe. Miller, Retinoid therapy, p.p. 231-239. MTP Press. Lancaster 1984.
35. Mahrle G, Meyer-Hamme S, Ippen H. Oral treatment of keratinising disorders of skin on mucous membranes with etretinate. *Archs. Derm.* 1982; 118: 97-110.
36. Ward A, Brogden RM, Heel RC, Speight TH. Etretinate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in psoriasis and other skin disorders. *Drugs.* 1983; 26: 9-43.
37. Cunliffe WJ, Jones DH, Pritlove J, Parkin D. Retinoids: New Trends in research and Therapy. Retinoid symp Geneva. 1984 p.p. 242-251. Karger. Basel 1985.
38. Plewig G, Nikolowski J, Wolf H.H. Action of isotretinoin in acne rosacea and gran negative folliculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1982; 6: 766-785.
39. Mork NJ. *et al.* Eficacia de la isotretinoína en la Rosácea resistente al tratamiento convencional. *Actas Derm. Sif.* 1986; 77: 9-10.
40. Mayer H, Bollag W, Hanni R, Ruegg R. Retinoids a new class of compounds with prophylactic and therapeutic activities in oncology and dermatology. *Experientia* 1978. 34: 1105-1119.
41. Claudy AL, Dolomier Y, Hermier C. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with a new aromatic retinoid. (Ro. 10.9359). *Arch. Derm. Res.* 1982; 273: 37-42.
42. Alberts DS, Coulthords SW, Meysken FL. Regression of aggressive laryngeal papillomatosis with 13-cis retinoid acid (accutane) *Archs. Otol.* (in press).
43. Gold E, Martelsmann K, Itri L, Gee T, Clarkson B, Moone M. Phase I Clinical trial of 13 cis retinoic acid in myelodysplastic syndrome. *Cancer Treat. Res.* 1983; 67: 981-986.
44. Mathé G. *et al.* Detection of precancerous bronchial metaplasia in heavy smokers and its regression after treatment with a retinoid. Retinoid Therapy. The proceeding of International Conference held in London 16-18 May. 1983. p.p. 181-186. (M.T.P. Press. Limited 1983).
45. Benke PJ. The isotretinoin teratogen syndrome. *J. Am. med. Ass.* 1984; 251: 3267-3269.
46. Happle R. *et al.* Teratogene Wirkungen von Etreinat (Tigason) beim Menschen, *Dt. med. Wschr.* 1984; 109: 1476-1480.
47. Stonge L, Carlstrom K, Erickson M. Hypervitaminosis A in early human pregnancy and malformations of the central nervous system. *Acta obstet. gynec. scand.* 1978; 57: 289-291.
48. Stern RS, Rosa W, Braum C. Isotretinoin and pregnancy. *J. Am. Acad. Derm.* 1984; 10: 851-854.
49. Gerder LE, Erdmann JW. Changes in lipid metabolism during retinoid administration. *J. Am. Acad. Derm.* 1981; 6: 664-672.
50. Gollnick H. Elevated levels of triglycerides in patients with skin diseases treated with oral aromatic retinoid. The significance of risk factors, in Orfanos, Braun Falco, Farber, Grupper, Polano, Schuppli, Retinoids: Advances in basic research and therapy. p.p. 503-506. Springer Berlin. 1981.
51. Zech LA, Gross EG, Peck GL, Brewer HB. Changes in plasma cholesterol and triglyceride levels after treatment with oral isotretinoin. *Arch. Derm.* 1983; 119: 987-993.
52. Gollnick H, Tsambaos D, Orfanos CE. Risk factors promotes elevations of serum lipids in acne patients under 13-cis retinoic acid (isotretinoin) *Arch. Derm. Res.* 1981; 271: 189-196.
53. Katz RA, Jorgensen H, Nigra T.P. Elevation of serum triglyceride levels from oral isotretinoin in disorders of Keratinization. *Arch. Derm.* 1980; 116: 1369-1372.
54. Pittsley RA, Yoder FW. Retinoid hyperostosis. Skeletal toxicity associated with long term administration of 13-cis-retinoic acid for refractory ichthyosis. *New England. J. Med.* 1983; 308: 1012-1014.

