

Dupilumab: mejoría dramática en una paciente con dermatitis atópica grave. A propósito de un caso

Valentina Arango ¹; Ana María Garavito ²; Liliana María Tamayo ³

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 25 años con diagnóstico de dermatitis atópica grave desde los 6 meses de vida, variedad eritemato descamativa, con compromiso de la superficie corporal mayor al 90 % y cuadros recurrentes, graves y de difícil control, resistentes a esteroides sistémicos e inmunosupresores. Se documentó mutación de la filagrina. Además, desarrolló depresión mayor, con tres intentos de suicidio. Teniendo en cuenta la refractariedad al tratamiento, las comorbilidades asociadas y la disminución de la calidad de vida, se decidió iniciar manejo con dupilumab. Con la cuarta dosis del medicamento hubo una mejoría dramática evaluada mediante índices estandarizados de gravedad (EASI, SCORAD, POEM, DLQI) para la enfermedad. La paciente logró el control de la enfermedad desde el inicio de la administración del medicamento, con lo que se pudo desmontar rápidamente los esteroides, e incluso presentó mejoría paulatina de su depresión, con desmonte del tratamiento antidepressivo.

PALABRAS CLAVE: Depresión; Dermatitis atópica; Dupilumab.

1. Estudiante de pregrado medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6765-4418>
2. Estudiante de pregrado medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8527-9076>
3. Médica, Dermatóloga-Alergóloga, Clínica Universitaria Bolivariana; docente, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4856-3051>

Correspondencia: Valentina Arango-Restrepo; **email:** valentina.arangor@upb.edu.co

Recibido: 22/07/21; **aceptado:** 31/10/21

Cómo citar: Arango, V; Garavito, AM; Tamayo, LM. Dupilumab: mejoría dramática en una paciente con dermatitis atópica grave. Rev Asoc Colomb Dermatol. Vol 29(4): octubre - diciembre, 2021, 308-313. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1631>

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

DUPIUMAB: DRAMATIC IMPROVEMENT IN A PATIENT WITH SEVERE ATOPIC DERMATITIS. ABOUT A CASE

SUMMARY

The case of a 25-year-old woman with a diagnosis of severe atopic dermatitis from 6 months of age, desquamative erythematous variety, with involvement greater than 90% of the body surface, and recurrent, severe, and difficult-to-control symptoms, resistant to systemic steroids and immunosuppressants, is presented. Filaggrin mutation was documented. Additionally, she developed major depression, with three suicide attempts. Considering the refractoriness to the treatment, the associated comorbidities, and the decrease in quality of life, it was decided to start management with dupilumab, with the fourth dose of the drug there was a dramatic improvement evaluated by standardized severity indices (EASI, SCORAD, POEM, DLQI) for disease. The patient achieved control of the disease from the beginning of the drug, being able to quickly dismantle steroids and even presented gradual improvement in her depression, with dismantling of antidepressant treatment.

KEY WORDS: Atopic dermatitis; Depression; Dupilumab; Treatment.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 25 años, natural y residente en Medellín, Colombia, hija única, estudiante universitaria, con diagnóstico de dermatitis atópica (DA) grave desde los 6 meses de vida, variedad eritemato descamativa de difícil control, con mutación de filagrina documentada.

Otros antecedentes clínicos de importancia de la paciente son: depresión mayor, artritis reumatoide (episodio transitorio), asma, rinitis y conjuntivitis crónica; en la prueba (*prick test*) a alimentos dio positiva al camarón y en la prueba de aeroalérgenos dio positiva a ácaros del polvo, por lo cual recibió inmunoterapia subcutánea. Ante la mejoría de los síntomas respiratorios y por decisión de la paciente, el tratamiento se suspendió después de un año. En la prueba de parche dio positiva a colofonia y parafenilendiamina, sin relevancia clínica. Alérgica al trimetoprim-sulfametoxazol, a la cefalexina (brote en piel), y al ibuprofeno (urticaria). Entre los antecedentes familiares: madre, síndrome de Sjogren; tías maternas, lupus.

Exámenes de laboratorio: hipereosinofilia persistente (>500 células/ μ L) sin documentarse síndrome hipereosinofílico, incluso mediante biopsia de médula ósea. IgE en 8218. Función hepática y renal normal.

Desde su diagnóstico, la paciente cursó con cuadros de eritrodermias recurrentes, que inicialmente respondían a los ciclos cortos de esteroides sistémicos; sin

embargo, los episodios fueron cada vez más graves y no mejoraban con los esteroides orales, incluso de uso continuo.

En cuanto a los tratamientos prescritos, se documentó el uso de: inmunosupresores, como prednisolona, en 25 mg cada día, metotrexato, azatioprina, micofenolato y ciclosporina. Inmunomoduladores, como dapsona, gammaglobulina y omalizumab. Antihistamínicos, como difenhidramina y fexofenadina. Antibióticos, como claritromicina, mupirocina y antimicóticos. Recibió tratamiento tópico con desonida, clobetasol, tacrólimus, emolientes, fototerapia e inmunoterapia para ácaros del polvo. Estos tratamientos no contribuyeron a la mejoría de los cuadros de DA. La paciente calificó la intensidad del prurito en 9/10 y el trastorno del sueño en 5/10. De forma concomitante, desarrolló depresión mayor, con tres intentos de suicidio y varios tratamientos hospitalarios.

Al examen físico se encontraba con mayor frecuencia xerosis, eritema y descamación generalizada; placas y pápulas inflamatorias que comprometían extremidades (piernas y antebrazos), abdomen y espalda; eritema y descamación en párpados, orejas, cuello y cuero cabelludo, además compromiso extenso de la superficie corporal, escoriaciones por rascado y múltiples costras, algunas melicéricas, como se observa en la **Figura 1**, recuadros **A-C**, con los índices de gravedad respectivos.

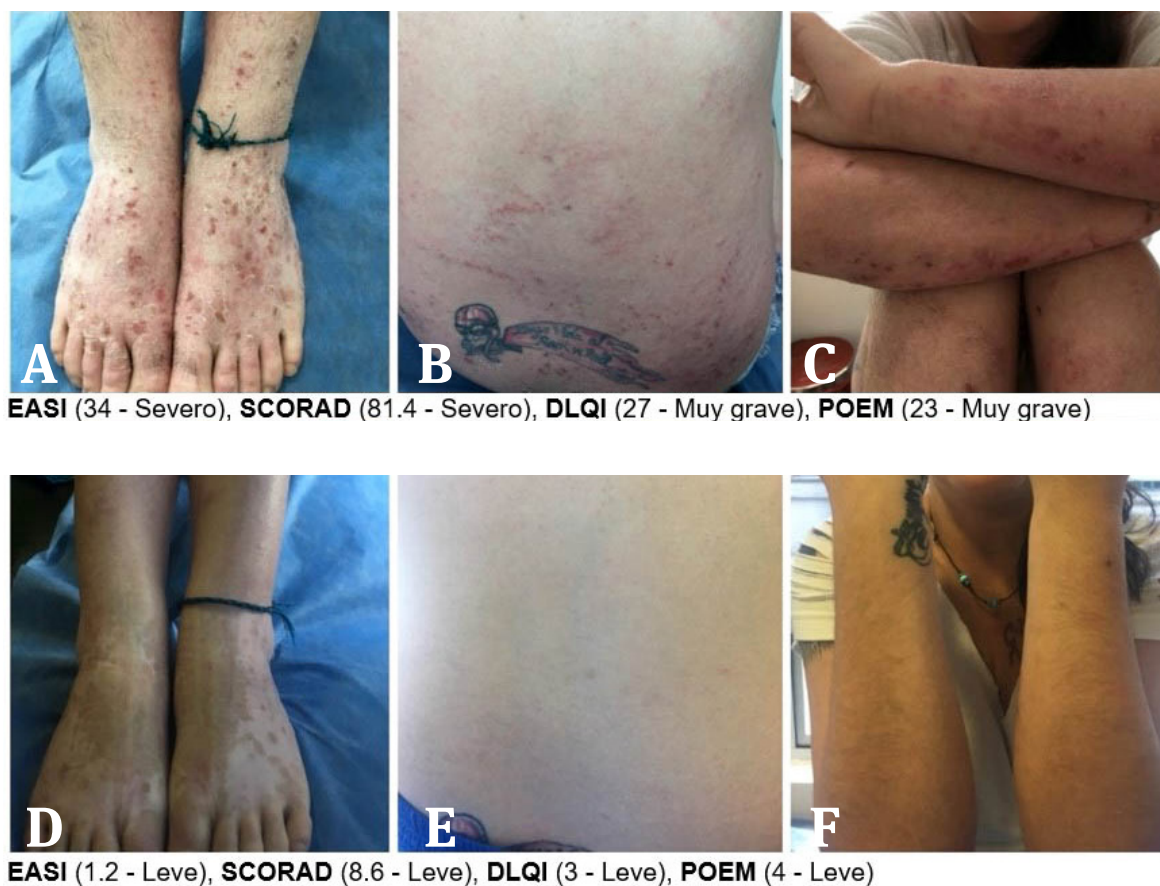


Figura 1. Evolución clínica e índices de gravedad en dermatitis atópica antes y después del tratamiento con dupilumab. **A-C).** Corresponden al estado clínico de la paciente antes del tratamiento. Se observa xerosis, eritema, descamación, placas eczematosas, eritema, escoraciones y algunas costras. **D-F).** Después de las cuatro dosis de dupilumab; se observa piel lubricada, con algunas áreas de hipopigmentación. En la parte inferior se reportan índices de gravedad correspondientes a cada serie de imágenes. DLQI: índice de calidad de vida en dermatología (*Dermatology Life Quality Index*); EASI: índice de intensidad y extensión del eccema (*Eczema Area and Severity Index*); POEM: medición del eccema orientada por el paciente (*Patient Oriented Eczema Measure*); SCORAD: puntaje de gravedad de la dermatitis atópica (*Severity Scoring Atopic Dermatitis*).

Ante el evidente deterioro clínico, a pesar del manejo terapéutico mencionado, se decidió iniciar el dupilumab a una dosis de 600 mg, dosis de impregnación, el cual se continuó a una dosis de 300 mg cada 15 días; además, la paciente siguió recibiendo tratamiento con emolientes, tacrolimus como mantenimiento, desonida, clobetazol en crema a necesidad, fexofenadina en 180 mg cada 24 horas, prednisolona y citrato de calcio.

Dos meses después se reevaluó a la paciente, quien había recibido las primeras cuatro dosis del medicamento. Esta refirió mejoría de los síntomas y calificó la

intensidad del prurito en 1/10 y el trastorno del sueño en 0/10; además, con mejoría del estado de ánimo. Pudo desmontarse los esteroides y parte de la medicación antidepressiva. Las lesiones en las extremidades mejoraron con los medicamentos tópicos y el prurito ocular mejoró con el uso del tacrólimus tópico.

En el examen médico se encontró la piel lubricada, con algunas cicatrices hipopigmentadas residuales, como se observa en la **Figura 1**, recuadros **D-F**. Se reevaluaron los índices de gravedad registrados en la parte inferior de las imágenes.

Durante el tratamiento hubo algunos intervalos de interrupción del medicamento, hasta por 12 semanas. En el último reinicio del dupilumab, la paciente permaneció con síntomas muy controlados, sin eccema, ni prurito diurno o nocturno. Estaba tolerando ir a la piscina, el calor y el sudor. Informó que le cambiaron su prescripción por parte de psiquiatría y que estaba en controles por psicología, con mejoría del estado de ánimo.

DISCUSIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica que se caracteriza por lesiones ecematosas recurrentes y prurito intenso ⁽¹⁾. El estudio *Global Burden of Disease* mostró una prevalencia del 15 % al 20 % en los niños de países de altos ingresos y hasta del 10 % en adultos a nivel mundial ⁽²⁾. En Colombia, se estimó una prevalencia de DA del 14 %, con una mínima variación entre las ciudades estudiadas y en los grupos de edad, siendo más frecuente en menores ⁽³⁾.

El cuadro clínico varía según la edad, la raza o el grupo étnico, la ubicación geográfica, la cronicidad y la aparición de los factores agravantes, como la sobreinfección ^(4, 5). En general, los pacientes que desde la infancia temprana presentan formas graves pueden mostrar manifestaciones clínicas hasta la edad adulta, mientras que quienes padecen formas moderadas o leves de DA en un 40 % están libres de síntomas a los 5 años y en un 90 % a los 10 años ⁽⁵⁾. La DA es la enfermedad de la piel con mayor carga de morbilidad, medida por años de vida ajustados por discapacidad ⁽²⁾.

La DA hace parte de lo que se denomina *diátesis o marcha atópica*, un conjunto de patologías relacionadas con la respuesta inflamatoria T_H2 , por lo cual los pacientes pueden desarrollar concomitantemente alergias alimentarias, rinitis alérgica, rinoconjuntivitis y asma. Esto, sumado a la predisposición a infecciones y a los síntomas propios de la enfermedad, como el prurito, el compromiso del sueño y, en general, el deterioro en la calidad de vida de los pacientes, hace imperativo encontrar una terapia eficiente en quienes padecen DA, con el objetivo de mejorar los síntomas y lograr un control de la enfermedad a largo plazo ⁽⁴⁾.

El tipo de tratamiento se selecciona de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, para lo cual pueden utilizarse herramientas como los índices EASI, SCORAD,

DLQI y POEM ^(4, 6, 7). La mayoría de los pacientes presenta la enfermedad en su forma leve, que puede controlarse con tratamientos tópicos (emolientes, esteroides e inhibidores de la calcineurina); sin embargo, el verdadero reto lo conlleva la quinta parte de los pacientes que padecen la DA en su forma moderada a grave, ya que las opciones terapéuticas son limitadas y los pacientes pueden requerir fototerapia e inmunosupresores como: ciclosporina A, metotrexato, azatioprina o micofenolato de mofetilo, cuyo uso a largo plazo se asocia a efectos adversos que requieren monitorización continua; además, su eficacia es variable ^(8, 9).

En los pacientes en quienes las terapias mencionadas son ineficaces puede ser inconclusa la certeza diagnóstica, por lo cual las guías recomiendan, además de evaluar exhaustivamente los criterios clínicos de la DA, realizar el estudio histopatológico para descartar diagnósticos diferenciales como el linfoma cutáneo de células T, que también puede dar cuadros eczematosos, pruriginosos y de larga evolución ⁽⁶⁾. Después de haber descartado otras patologías y ante la refractariedad al tratamiento de la DA, el dupilumab se constituye en una excelente y novedosa opción terapéutica ^(6, 9-11).

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la subunidad alfa (IL-4Ra) común a los receptores de interleucina 4 (IL-4) e IL-13, inhibiendo de esta forma la acción de ambas citocinas, importantes en la respuesta inflamatoria tipo 2, eje considerado a la fecha como el central de la inmunopatogénesis de la DA ⁽¹¹⁾.

Este biológico está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de los pacientes con DA desde los 12 años en adelante, que tengan síntomas moderados a severos que no hayan sido controlados con terapias tópicas, o aquellos que no sean candidatos a otras terapias ^(12, 13); posteriormente también recibió aprobación para niños de 6 a 11 años ⁽¹⁴⁾. En Colombia, fue aprobado en el 2018 para el tratamiento de los pacientes adultos con DA moderada a grave, cuya enfermedad no sea posible controlarla adecuadamente con tratamientos tópicos o sistémicos, cuando se presenta intolerancia o están contraindicados ^(6, 8). En julio de 2021 se aprobó para pacientes mayores de 12 años con DA moderada a grave, asma grave tipo 2 con eosinofilia o fracción exhalada de óxido nítrico elevada (FENO) y rinosinusitis crónica grave con poliposis nasal, indicaciones para las cuales también está aprobado por la FDA ^(12, 13).

Puntos clave

- La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica con una alta carga de morbilidad.
- El tratamiento suele ser a largo plazo y la elección de la terapia se hace según la severidad de presentación.
- Dupilumab es la primera terapia biológica, eficaz y segura, para el tratamiento de pacientes con cuadros severos y recurrentes de la enfermedad.

Tres ensayos clínicos de dupilumab (SOLO 1, SOLO 2 y LIBERTY AD CHRONOS), donde se incluyeron pacientes con DA moderada a grave y se administraron dos regímenes de dupilumab en 300 mg subcutáneos (SC) semanales o cada dos semanas en comparación con placebo, demostraron la eficacia del dupilumab, independientemente del grupo, para mejorar los signos y síntomas de la DA, incluidos prurito, ansiedad, depresión y calidad de vida. La solidez de los hallazgos se soportó por la mejoría en las escalas IGA y EASI. En la mayoría de los pacientes se obtuvo un EASI-75 y una puntuación de 0/1 en la escala IGA. Los efectos adversos fueron reacción en el sitio de la inyección y conjuntivitis, ambas de intensidad leve a moderada ^(10, 13, 15).

El uso de dupilumab, un medicamento inmunomodulador, representa una gran ventaja frente a tratamientos inmunosupresores, como la ciclosporina, el metotrexato y la azatioprina, ya que por su perfil de seguridad no requiere paraclínicos al inicio ni para el seguimiento ⁽¹²⁾.

En niños se puede usar a partir de los 6 años de edad y se ajusta la dosis según la edad y el peso ⁽¹²⁾.

La evidencia sugiere que el dupilumab es una opción eficaz y segura para el tratamiento de los pacientes con cuadros moderados a graves de dermatitis atópica sin respuesta a los tratamientos convencionales. En el caso descrito, se logró el control de la enfermedad desde el inicio del medicamento, mejoría de las comorbilidades y se pudo desmontar rápidamente los esteroides.

CONCLUSIÓN

El dupilumab es un medicamento biológico que ha surgido como una opción terapéutica eficaz y segura para los pacientes con dermatitis atópica (DA) moderada a grave refractaria al tratamiento. En el caso de la paciente, contribuyó a la mejoría clínica e impactó tanto en la salud física como mental, lo que se evidencia por los índices de gravedad aplicados a la paciente, que concuerdan con lo reportado en la literatura.

REFERENCIAS

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)
2. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):304-9. <https://doi.org/10.1111/bjd.19580>
3. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12(1):17. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-17>
4. Ständer S. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1136-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2023911>

5. Tamayo Quijano LM, Montoya Guarín CJ, Salgado Vélez H, Cardona Villa R. Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica. *Rev Asoc Colomb Dermat Cir Dermatol.* 2003;11(1):13-28. Disponible en: <https://bit.ly/3rMvKwS>
6. Ordoñez CP, Tamayo LM, Gamboa LA, Pradilla MT, Hernández Mantilla N, Candía MPN, et al. Guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en Colombia. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol.* 2018;1-250. Disponible en: <https://bit.ly/3JnoM7f>
7. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(9):1176-93. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04636.x>
8. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(5):657-82. <http://doi.org/10.1111/jdv.14891>
9. Ferreira S, Torres T. Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Actas Dermosifiliográficas (Eng Ed).* 2018;109(3):230-40. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.10.012>
10. Strowd LC, Feldman SR. Dupilumab for atopic dermatitis. *Lancet.* 2017;389(10086):2265-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31192-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31192-3)
11. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):155-72. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.022>
12. Regeneron Pharmaceuticals Inc. Dupixent® (dupilumab) Prescribing information. 2021 [citado el 4 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://bit.ly/3Jn1rCD>
13. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, Kim BS, Wu JJ, Eckert L, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1328-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.060>
14. Regeneron Pharmaceuticals Inc. FDA Expands Approval of Dupixent® (dupilumab) to Include Children Aged 6 to 11 Years with Moderate-to-severe Asthma. 2021 [citado el 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/33fdGBQ>
15. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335-48. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>