

Alopecia areata y dermatitis atópica, respuesta simultánea favorable con dupilumab

Alopecia areata and atopic dermatitis, a case report treated with dupilumab

Néstor Ricardo Santana Rodríguez,¹ Mariana Guadalupe Ungson García,² Martha Alicia Aceves Villalvazo³ y Luis Enrique Sánchez Dueñas⁴

¹ Residente de tercer año, Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio

² Residente de segundo año de dermatología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Fariás, ISSSTE, Zapopan, Jalisco

³ Dermatólogo, Dermika Centro Dermatológico Láser

⁴ Dermatólogo y tricólogo, Dermika Centro Dermatológico Láser

RESUMEN

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que tiene como blanco el receptor de IL-4, el cual inhibe e impide con esto la diferenciación de linfocitos Th0 hacia Th2, mecanismo fisiopatológico de la dermatitis atópica, se beneficia de su uso y es una de las indicaciones aprobadas para utilizarlo. Se ha visto que dicho mecanismo de acción puede empeorar enfermedades concomitantes a dermatitis atópica, como alopecia areata, debido a que dicha inhibición estimula la diferenciación hacia Th1, no obstante, en algunos casos de alopecia areata se ha encontrado que presenta un perfil de citocinas Th2, compartiendo una vía inmunológica común en caso de concomitancia, lo cual explica la mejoría de ambas patologías con el uso dupilumab.

Presentamos el caso de una mujer de 30 años, con un año de evolución con alopecia areata y dermatitis atópica, quien tuvo buena respuesta con dupilumab.

PALABRAS CLAVE: dermatitis atópica, alopecia areata, dupilumab, terapia biológica.

Introducción

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 completamente humano que tiene como blanco la cadena del receptor de IL-4, inhibe su señalización, la liberación de IL-13 y disminuye los niveles de CCL-17;¹ esto da como resultado la inhibición de la diferenciación de los linfocitos Th0 hacia Th2, que como sabemos, es el mecanismo de cronificación de la dermatitis atópica, por lo que el dupilumab se ha propuesto en las guías clínicas más recientes como una alternativa terapéutica para los pa-

ABSTRACT

Dupilumab is a completely human monoclonal antibody, which targets the IL-4 receptor, inhibiting it and preventing the differentiation of Th0 lymphocytes into Th2, the pathophysiological mechanism of atopic dermatitis. Benefiting from its use and being one of its approved indications. It's been seen that this mechanism of action can worsen diseases concomitant to atopic dermatitis, such as alopecia areata, because this inhibition stimulates differentiation towards Th1, however, in some cases of alopecia areata it has been found that they present a profile of Th2 cytokines, sharing a common immunological pathway in case of concomitance, which explains the improvement of both pathologies with the use of dupilumab.

We present a 30-year-old female with a 1-year history of alopecia areata, atopic dermatitis and a good response to dupilumab

KEYWORDS: atopic dermatitis, alopecia areata, dupilumab, biologic therapy.

cientes con síntomas severos, aun cuando hayan recibido el resto de escalones terapéuticos. Sin embargo, debido a que la inhibición de la vía Th2 ayudaría a realizar una diferenciación hacia Th1,² algunos pacientes con enfermedades concomitantes, como en el caso de la alopecia areata, tienden al empeoramiento clínico de la patología acompañante, por lo que se debe valorar el riesgo-beneficio antes de iniciar cualquier terapéutica. No obstante, algunos reportes indican que en algunos pacientes la alopecia areata puede tener una vía en común Th2 con la

CORRESPONDENCIA

Dr. Néstor Ricardo Santana Rodríguez ■ nrsantana91@gmail.com ■ Teléfono: 33 1155 4187
Av. Federalismo Norte 4102, Colonia Atemajac del Valle, Zapopan, Jalisco



Figura 1. Dermatitis atópica antes (a-b) y después (c-d) del tratamiento con dupilumab a la semana 16.

dermatitis atópica,³ desafiando la fisiopatología tradicional conocida de esta entidad y logrando una mejoría de ambas patologías al administrar esta terapia biológica.

Caso clínico

Exponemos el caso de una paciente de 30 años de edad que acudió a consulta con antecedente de dermatitis atópica de difícil control, diagnosticada un año antes y con tratamiento médico, pero aún con criterios de severidad por clinimetría. Además de presentar alopecia areata total, diagnosticada también hace un año, con baja respuesta al tratamiento médico; ambas entidades corroboradas por histopatología. En la exploración dermatológica encontramos dos dermatosis, la primera afectaba las extremidades superiores, el tronco y las extremidades inferiores, siempre en ambas caras, caracterizada por pá-

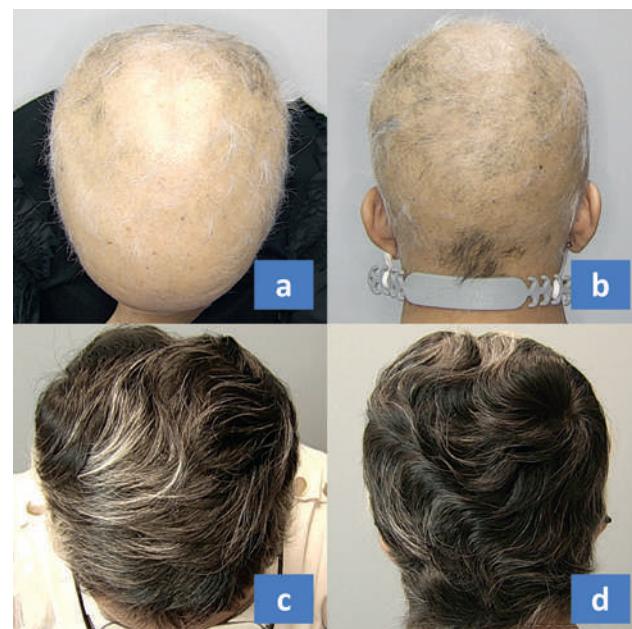


Figura 2. Alopecia areata antes (a-b) y después (c-d) del tratamiento con dupilumab a la semana 16.

pulas que confluyen formando placas de distintos tamaños, eccematosas, escoriadas y con abundantes huellas de rascado (figura 1a y b). La segunda dermatosis afectaba la piel cabelluda en toda su extensión, caracterizada por alopecia, con algunas áreas de pelo residual (figura 2a y b).

Como antecedentes de importancia, la paciente presentaba síndrome de Turner diagnosticado en la infancia, así como artritis reumatoide diagnosticada a los 16 años, en tratamiento previo con metotrexate y esteroides orales, actualmente en remisión. Se realizó clinimetría para valoración de la dermatitis atópica y alopecia areata (tabla 1), en ésta se encontraron criterios de severidad, por lo que se decidió dar tratamiento biológico con dupilumab, se hicieron valoración oftalmológica y exámenes generales antes de su administración, sin contraindicaciones para su uso. Se indicó una dosis de carga de 600 mg en su pri-

Tabla 1. Escalas utilizadas en la clinimetría

ESCALA	PUNTAJE INICIAL	PUNTAJE 4 SEMANAS	PUNTAJE 16 SEMANAS	TOTAL MEJORÍA (%)
EASI	37	2.7	0.6	98
SCORAD	71.8	26.6	11	84.60
POEM	22	2	0	100
DLQI	8	2	0	100
Escala prurito	6	3	1	83.33
SALT	s4a	s2	s0	100

EASI: eczema area and severity index; SCORAD: severity scoring atopic dermatitis; POEM: patient oriented eczema index; DLQI: dermatology life quality index; SALT: severity alopecia tool.

mera visita, y posteriormente 300 mg cada dos semanas; además se dio tratamiento con minoxidil oral en dosis de 0.5 mg cada 24 horas. En su seguimiento a las cuatro semanas, con la clinimetría la paciente mostró una mejoría notable de la dermatitis atópica (tabla 1), también se notó mejoría en la alopecia areata. Se continuó el tratamiento con dupilumab y minoxidil vía oral; en la semana 16 se observó un gran efecto en la calidad de vida de la paciente, con una resolución casi completa por clínica de la sintomatología de dermatitis atópica (figura 1c y d; tabla 1) y de la clínica de alopecia areata (figura 2c y d; tabla 1).

Discusión

La alopecia areata es una entidad muchas veces de difícil tratamiento que puede estar en concomitancia con algunas otras patologías, entre ellas la dermatitis atópica hasta en 39% de los pacientes,⁴ tal es el caso de nuestra paciente. Desde 1996 Teraki y colaboradores⁵ investigaron las citocinas involucradas en el desarrollo de esta entidad, cuyo origen se relaciona con la pérdida del inmunoprivilegio, pues aparentemente está involucrada una vía de señalización dirigida hacia Th2,² durante mucho tiempo ésta fue la teoría más aceptada en cuanto a la fisiopatología de esta entidad; no obstante, las extensas investigaciones llevadas a cabo han dado luz a nuevas teorías sobre la fisiopatogenia de esta patología, teniendo en cuenta los roles que

juegan diferentes citocinas en distintos pacientes y diversas manifestaciones de la misma enfermedad. También se han visto involucradas vías comunes con Th1 e incluso con Th17;³ por lo que se abre la puerta al uso de terapias dirigidas en pacientes en quienes se han agotado la mayoría de recursos terapéuticos.

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 completamente humano cuyo blanco es la cadena alfa del receptor de IL-4 (IL-4R α), común para ambos complejos IL-4R; tipos 1 y 2.⁴ Esto promueve la diferenciación de las células Th2 que median la respuesta inmunitaria adaptativa. Actualmente está aprobado su uso como terapia blanco sistémica para dermatitis atópica de moderada a severa en niños mayores de seis años de edad y adultos con inadecuado control con terapias convencionales, además de como terapia de mantenimiento en asma de moderada a severa y como terapia de mantenimiento en rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Existen casos de exacerbación o diagnóstico inicial de alopecia areata en casos tratados con dupilumab para dermatitis atópica (tabla 2), sin embargo, se considera que quizás esté relacionado con casos de alopecia areata con un perfil de citocinas Th1. Por el contrario, los casos de alopecia areata con adecuada respuesta a dupilumab⁴ podrían estar asociados con un perfil de citocinas Th2, es posible que esto sea el caso de nuestra paciente, que como vimos, tuvo una repoblación completa.

Tabla 2. Casos reportados con mejoría de alopecia areata posterior al inicio de dupilumab

AUTORES	SEXO, EDAD (AÑOS)	TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE DERMATITIS ATÓPICA	TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE ALOPECIA AREATA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE AA	TRATAMIENTOS PREVIOS DE AA	TIEMPO DESDE INICIO CON DUPILUMAB A LA MEJORÍA DE AA	CURSO CLÍNICO
1. Darrigade <i>et al.</i>	Masculino, 23	Desde la infancia	1 año	Alopecia universal, SALT 87.4	Ciclosporina, metotrexate	3 meses	Crecimiento total a los 6 meses, SALT -80.4
2. Alniemi <i>et al.</i>	Femenino, 49	Desde la infancia	6 años	Alopecia universal	NR	Inmediato	Después de 8 meses con dupilumab tuvo crecimiento total del pelo en piel cabelluda y cejas. No hubo crecimiento de pestañas o en el resto del cuerpo
3. Aszodi <i>et al.</i>	Femenino, 25	Desde la infancia	5 años	Alopecia total	Corticoesteroides tópicos, metotrexate	4 meses	Después de 11 meses, casi todos los pelos han crecido
4. Penzi <i>et al.</i>	Femenino, 13	Desde los 7 meses	2 años	Alopecia total	Ácido escúcurico tópico y antralina, prednisona en pulso, metotrexate	6 semanas	Crecimiento de pelos terminales, pigmentados en aproximadamente 60% de la piel cabelluda
5. Smogorzewski <i>et al.</i>	Femenino, 35	Desde la infancia	8 años	Alopecia universal	NR	6 meses	Recrecimiento de pelos terminales gruesos en toda la piel cabelluda después de 12 meses del inicio con dupilumab. También notó crecimiento de pelo en cejas, axilas y vello púbico
6. Ludriksone <i>et al.</i>	Masculino 38	Desde los 3 años	5 años	Alopecia universal	Fototerapia, ciclosporina	22 semanas	Crecimiento significativo de pelo pigmentado en cejas, pestañas, barba y el resto del cuerpo
	Masculino, 32	Desde los 2 años	2 años	Alopecia areata con patrón ofasis	Fototerapia, ciclosporina, azatioprina	21 semanas	Crecimiento total de pelos terminales

Tabla 2. Casos reportados con mejoría de alopecia areata posterior al inicio de dupilumab

AUTORES	SEXO, EDAD (AÑOS)	TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE DERMATITIS ATÓPICA	TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE ALOPECIA AREATA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE AA	TRATAMIENTOS PREVIOS DE AA	TIEMPO DESDE INICIO CON DUPILUMAB A LA MEJORÍA DE AA	CURSO CLÍNICO
7. Uchida <i>et al.</i>	Masculino, 44	Desde la infancia	8 años	Alopecia areata en parches, SALT 61.6	Corticoesteroides tópicos y orales	3 meses	SALT score disminuyó a 8
8. Magdaleno-Tapial <i>et al.</i>	Masculino, 49	Desde los 29 años	4 años	Alopecia en parches	Corticoesteroides tópicos	3 meses	Recrecimiento total
9. Reinhold <i>et al.</i>	Femenino, 46	Desde la infancia	28 años	Alopecia universal	Corticoesteroides tópicos	6 semanas	Recrecimiento de pelos terminales en piel cabelluda, cara y piernas a las 10 semanas
10. Abercrombie <i>et al.</i>	Femenino, 34	Desde los 13 años	21 años	Alopecia areata con patrón oafisis	Corticoesteroides tópicos y orales, ciclosporina, tofacitinib	3 meses	Después de 10 meses se observó un recrecimiento del 90% sin datos de actividad de AA
11. Gruenstein <i>et al.</i>	Femenino, 4	Desde la infancia	1.5 años	Alopecia en parches	Corticoesteroides tópicos y orales	2 semanas	A los 4 meses, recrecimiento total de piel cabelluda, con mínimo crecimiento en cejas y pestañas
12. Call <i>et al.</i>	Femenino, 34	Desde la infancia	27 años	Alopecia universal	Corticoesteroides orales	6 semanas	A los 10 meses remisión completa en piel cabelluda, cara, genitales y extremidades
13. Babino <i>et al.</i>	Femenino, 61	Negado	28 años	Alopecia total	Corticoesteroides tópicos y orales, ciclosporina, inmunoterapia, terapia fotodinámica	2 semanas	A los 3 meses se observó recrecimiento de 100% del pelo de piel cabelluda y cejas
14. Szekely <i>et al.</i>	Masculino, 30	No referido	2 años	Alopecia total	Corticoesteroides tópicos y orales	3 meses	Recrecimiento completo de piel cabelluda
15. Cho y Craiglow	Masculino, 12	Desde la infancia	3 años	Alopecia areata	Corticoesteroides tópicos y minoxidil	NR	Mejoría de AA del 73%
	Masculino, 7	Desde la infancia	5 años	Alopecia areata	Corticoesteroides tópicos	NR	Resolución completa
	Femenino, 7	Desde la infancia	6 años	Alopecia areata	Corticoesteroides tópicos, tacrolimus	NR	Resolución completa
	Femenino, 8	Desde la infancia	3 años	Alopecia areata	Minoxidil, tofacitinib	NR	Resolución completa
	Femenino, 7	Desde la infancia	6 años	Alopecia areata	Corticoesteroides tópicos, pimecrolimus	NR	Resolución completa
16. Harada <i>et al.</i>	Femenino, 33	NR	30 años	Alopecia areata multifocal	Corticoesteroides tópicos y orales, inmunoterapia	NR	Resolución del 90%
	Masculino, 34	NR	29 años	Alopecia total	Inmunoterapia	NR	Resolución del 90%
	Masculino, 34	NR	32 años	Alopecia areata multifocal	Corticoesteroides tópicos, fototerapia	NR	Resolución completa
	Masculino, 42	NR	41 años	Alopecia universal	Corticoesteroides sistémicos	NR	Mejoría del 72%
	Masculino, 42	NR	35 años	Alopecia areata multifocal	Corticoesteroides tópicos y orales, inmunoterapia	NR	Mejoría del 68%
	Masculino, 43	NR	36 años	Alopecia total	Corticoesteroides tópicos y orales, inmunoterapia	NR	Mejoría del 68%

AA: alopecia areata; SALT: severity of alopecia tool; NR: no referido.

Existen varias investigaciones importantes que nos hablan de la eficacia del dupilumab, como el estudio SOLOI en el que se utilizó la escala IGA (international global assessment) y que llegó a 0/1 y una mejoría >2 respecto de la IGA basal a la semana 16 en múltiples dosis; y que en dosis

semanal y bisemanal se encontró una mejoría significativa. En LIBERTY AD CHRONOS se alcanzó la misma medida de IGA 0/1, mejoría >2 respecto de IGA basal y EASI-75, igualmente en diferentes dosis, con un seguimiento a 52 semanas se observó una mejoría significativa de la pato-

logía en comparación con placebo.⁴ Lo anterior apoya la respuesta que mostró nuestra paciente (figura 1), con una mejoría en las escalas globales de entre 80 y 100%. De acuerdo con Simpson y colaboradores, se sugiere el uso de una escala estandarizada para la valoración de patologías eccematosas (VIGA-AD),⁶ no obstante, el investigador siempre deberá utilizar las escalas con las que se encuentre familiarizado, por lo que, en nuestro caso, se decidió el uso de escalas tradicionales para la valoración de la dermatitis atópica y de alopecia areata.

También se debe comentar con los pacientes los efectos adversos esperados a largo plazo con el uso de dupilumab; como efectos secundarios más frecuentes se han reportado: conjuntivitis, reacción en el sitio de inyección, así como cefalea e infecciones locales por herpes. La enfermedad de la superficie ocular inducida por dupilumab puede englobar un amplio espectro de manifestaciones, como blefaroconjuntivitis, ectropión cicatricial, conjuntivitis folicular, queratitis, prurito ocular y ojo seco, todas ellas autolimitadas que ocurren entre las semanas dos y 44 después de iniciar el tratamiento con dupilumab, por lo que se sugiere realizar una valoración oftalmológica en los pacientes a quienes se vaya a indicar este tratamiento.⁴

Conclusiones

La coexistencia de diferentes enfermedades en un mismo paciente representa un reto terapéutico, por lo que se requiere el conocimiento y uso de nuevas herramientas terapéuticas potencialmente eficaces en ambas patologías, como en este caso de alopecia areata y dermatitis atópica. Ante la falla terapéutica con tratamiento convencional en dermatitis atópica, las nuevas guías han incluido el dupilumab como de primera línea, por ello se debe aprender a reconocer los casos en los que los pacientes pueden verse beneficiados por las terapias dirigidas, para generar un mayor beneficio y lograr un efecto favorable en su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harb H et al, Mechanisms of dupilumab, *Clin Exp Allergy* 2019; 00:1-10.
2. Taisuke I et al, Understanding the significance of cytokines and chemokines in the pathogenesis of alopecia areata, *Exp Dermatol* 2020; 29(8):726-32.
3. Waskiel-Burnat A et al, The role of serum Th1, Th2, and Th17 cytokines in patients with alopecia areata: clinical implications, *Cells* 2021; 10:3397.
4. Aceves Villalvazo MA y Sánchez-Dueñas LE, *Anti-IL4 /IL-13 terapia biológica en dermatología*, 1^a ed, México, Alfil, 2021, pp. 128-40.
5. Teraki Y et al, Cytokines in alopecia areata: contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form (alopecia universalis), *Acta Derm Venereol* 1996; 76:421-3.
6. Simpson E et al, The validated investigator global assessment for atopic dermatitis (VIGA-AD): the development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis, *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(3):839-46.
7. Darrigade AS et al, Dual efficacy of dupilumab in a patient with concomitant atopic dermatitis and alopecia areata, *Br J Dermatol* 2018; 179:534-6.
8. Alniemi DT y McGevna L, Dupilumab treatment for atopic dermatitis leading to unexpected treatment for alopecia universalis, *JAAD Case Rep* 2019; 5:111-2.
9. Aszodi N et al, Dupilumab-associated healing of alopecia areata in an atopic dermatitis patient, *Dtsch Med Wochenschr* 2019; 144:602-5.
10. Smogorzewski J et al, Remission of alopecia universalis in a patient with atopic dermatitis treated with dupilumab, *JAAD Case Rep* 2019; 5:116-7.
11. Ludriksone L et al, Patienten mit abheilung einer alopecia areata unter dupilumab, *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17(Suppl 2):1-3.
12. Uchida H et al, Dupilumab improved alopecia areata in a patient with atop dermatitis: a case report, *Acta Derm Venereol* 2019; 99:675-6.
13. Magdaleno-Tapia J et al, Improvement of alopecia areata with dupilumab in a patient with severe atop dermatitis and review the literature, *Australas J Dermatol* 2019; 61(2).
14. Reinhold L et al, Haarwachstum unter dupilumab bei alopecia areata universalis und atopischer dermatitis, *Hautarzt* 2021.
15. Abercrombie M et al, Ophiasis treated with dupilumab, *JAAD Case Rep* 2021; 16:1-4.
16. Call JE et al, Effectiveness of dupilumab in the treatment of both atop dermatitis and alopecia universalis, *Clin Case Rep* 2020; 8(8):1337-9.
17. Babino G et al, Rapid hair regrowth induced by dupilumab in a patient affected by alopecia totalis of 28 years' duration: clinical and dermoscopic features, *Dermatol Ther* 2020; 33(4).
18. Szekely et al, Onset of Schamberg disease and resolution of alopecia areata during treatment of atop dermatitis with dupilumab, *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 31(1):65-6.
19. Harada K et al, The effectiveness of dupilumab in patients with alopecia areata who have atop dermatitis: a case series of seven patients, *Br J Dermatol* 2020; 183(2):396-7.