

## RELATO DE CASO

# Eficácia e segurança do uso de dupilumabe em dois adolescentes com dermatite atópica grave

Efficacy and safety of dupilumab in two adolescents with severe atopic dermatitis

Mara Giavina-Bianchi<sup>1</sup>, Pedro Giavina-Bianchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatologista, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein\_journal/2021RC6064

## RESUMO

Relatamos os casos de dois irmãos adolescentes com dermatite atópica grave e que, apesar de pesarem cerca de 40kg, apresentaram boa resposta ao dupilumabe com a dose *off-label* para indivíduos com 12 anos e peso de 60kg. Ambos já tinham usado ciclosporina, azatioprina, metotrexato e corticoide oral por longos períodos, acrescidos de tratamentos tópicos sem controle adequado da doença. As lesões cutâneas eram constantes e disseminadas, e os irmãos apresentavam infecções de pele frequentes e qualidade de vida muito ruim, com inúmeras consequências físicas e psicossociais, como o abandono da atividade escolar pelo prurido intenso, pela aparência e pelo *bullying* sofrido. Apresentavam também retardo de crescimento e de desenvolvimento. Em 2018, o dupilumabe, um agente imunobiológico, foi aprovado para o tratamento de dermatite atópica moderada a severa para adultos e, em 2019, ampliado para faixa etária de 12 a 17 anos. Embora já tivesse a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil, a apresentação de 200mg (indicada para o peso dos pacientes) não estava disponível, sem previsão de chegada. Assim, pesando os riscos e benefícios da situação de ambos, optamos por tratá-los com dose de adulto (ataque de 600mg por via subcutânea e 300mg por via subcutânea a cada 2 semanas) apesar do baixo peso. Até o momento, eles realizaram oito aplicações, apresentando importante melhora da doença e da qualidade de vida. Não houve efeitos adversos importantes – apenas a piora da conjuntivite alérgica em um deles. Os pacientes e sua família estão muito satisfeitos, e nós avaliamos que a terapia está sendo bem-sucedida.

**Descritores:** Dermatite atópica/tratamento farmacológico; Conjuntivite alérgica; Imunossuppressores; Índice de gravidade de doença; Agentes dermatológicos; Dupilumabe; Azatioprina; Adolescente; Eficácia; Segurança

## ABSTRACT

We report the cases of two adolescent siblings with severe atopic dermatitis, who, despite weighing approximately 40kg, presented a good response to dupilumab with the off-label dose for individuals aged 12 years and weighing 60kg. Both had already used cyclosporine, azathioprine, methotrexate and oral corticosteroids for long periods, plus topical treatments with no adequate disease control. Skin lesions were constant and widespread, with frequent skin infections and very poor quality of life, with numerous physical and psychosocial consequences, such as dropping out of school activities due to severe itching, appearance and bullying. They also showed delayed growth and development. In 2018, dupilumab, an immunobiological agent, was approved for treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and, in 2019, extended to the 12-17-year age group. Although it had already been approved by the Brazilian Health Surveillance Agency, the 200mg presentation (indicated for the weight of patients) was not available, with

### Como citar este artigo:

Giavina-Bianchi M, Giavina-Bianchi P. Eficácia e segurança do uso de dupilumabe em dois adolescentes com dermatite atópica grave. *einstein* (São Paulo). 2021;19:eRC6064.

### Autor correspondente:

Mara Giavina-Bianchi  
Avenida Brigadeiro Faria Lima, 2.894,  
conjunto 23 – Jardim Paulistano  
CEP: 01451-000 – São Paulo, SP, Brasil  
Tel.: (11) 3368-0857  
E-mail: marahgbianchi@gmail.com

### Data de submissão:

1/8/2020

### Data de aceite:

19/1/2021

### Copyright 2021



Esta obra está licenciada sob  
uma Licença *Creative Commons*  
Atribuição 4.0 Internacional.

no expected arrival date. Therefore, weighing the risks and benefits of the situation of both, we chose to treat them with an adult dose (loading dose of 600mg subcutaneously, and 300mg subcutaneously every 2 weeks) despite the low weight. So far, they have received eight injections, showing significant improvement of disease and quality of life. There were no major adverse effects, only worsening of allergic conjunctivitis in one of them. The patients and their family are very satisfied, and we believe that the therapy has been successful.

**Keywords:** Dermatitis, atopic/drug therapy; Conjunctivitis, allergic; Immunosuppressive agents; Severity of illness index; Dermatologic agents; Dupilumab; Azathioprine; Adolescent; Efficacy; Safety

## INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, recorrente, extremamente pruriginosa, composta por lesões maculopapulares eritematosas ou vesiculares, descamativas, acompanhadas de ressecamento, crostas e/ou liquenificação. A infecção secundária por vírus ou bactérias é comum. A prevalência é de 15% em crianças e 5% em adultos e está aumentando.<sup>(1-3)</sup>

Viver com DA pode ser difícil, especialmente para quem necessita de tratamento sistêmico prolongado, porque os medicamentos podem ter importante toxicidade. A coceira intensa e as lesões cutâneas podem causar distúrbios do sono, ansiedade, depressão e baixa autoestima, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes e familiares.<sup>(4)</sup>

A patogênese da DA inclui alteração da barreira cutânea, podendo estar associada a mutações do gene da filagrina, aumento da colonização por *Staphylococcus aureus* e resposta imune Th2 exacerbada, com sensibilização a alérgenos, níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) e eosinofilia no sangue. A ciclosporina, o micofenolato de mofetila, a azatioprina e o metotrexato são os tratamentos imunossupressores mais utilizados.<sup>(4-7)</sup> Novas terapias, como o dupilumabe e os inibidores da enzima Janus kinase (JAK), baseadas na patogênese da DA, mais eficazes e menos prejudiciais, estão sendo desenvolvidas e vem alterando a abordagem da DA moderada a grave.<sup>(5)</sup> Atualmente, o dupilumabe está aprovado para os casos de DA moderada a grave, asma grave e rinosinusite crônica com polipose nasal em crianças a partir de 6 anos, adolescentes a partir dos 12 anos e adultos a partir dos 18 anos, respectivamente.<sup>(8)</sup>

O relato a seguir descreve a grande melhora obtida no tratamento da DA grave nos dois primeiros adolescentes com menos de 60kg tratados no país usando-se o dupilumabe.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), (CAAE: 357807200.8.0000.0071, número do parecer 4.186.699) e os Termos de Consentimento Livre Esclarecido foram assinados pelos responsáveis.

## RELATO DE CASO

O paciente 1 tinha 14 anos, 40kg e apresentava DA grave há 13 anos. Desde 2012, tentava tratamento com diversos imunossupressores, como corticoide via oral em altas doses por 4 anos, ciclosporina em dose máxima por 6 meses, e metotrexato por 3 meses, além de outras opções terapêuticas, como fototerapia, anti-histamínicos e uso frequente de corticosteroides tópicos e hidratantes, inclusive com bandagens oclusivas molhadas.

O paciente 2, seu irmão, tinha 16 anos, 43kg e apresentava DA grave desde os 2 anos. Desde 2012, tentou tratamento com corticoide oral em altas doses por 4 anos e azatioprina por 6 meses, além de fototerapia, anti-histamínicos e os mesmo tratamentos tópicos do irmão.

Ambos tinham retardo do crescimento e do desenvolvimento puberal, que os obrigava a repor hormônio do crescimento e testosterona. Apresentam também infecções de pele recorrentes e conjuntivite alérgica associada à DA. Deixaram de frequentar a escola por problemas de socialização, pois sofriam “bullying” e apresentavam baixo desempenho escolar, uma vez que não conseguiam dormir, devido ao prurido constante da DA grave. Devido ao sono ruim, apresentavam irritabilidade, *deficit* de atenção e outras situações que os impedem de ter uma vida normal, com um mínimo de qualidade de vida.

A mãe não sabia relatar a dose exata das medicações imunossupressoras utilizadas no passado pelos filhos, e, quando eles vieram à primeira consulta, usavam somente anti-histamínico via oral, corticoides tópicos de alta potência e hidratantes, descrente dos tratamentos em geral.

Ao exame dermatológico, apresentavam quadro de eczema extenso, acometendo cerca de 90% do tegumento, acompanhado de prurido e xerose muito intensos, e pontuação no *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) de 99 para o paciente de 14 anos e 87,5 no de 16 anos. O SCORAD é uma ferramenta para avaliar a gravidade da DA por meio de pontuação para sinais e sintomas e pode variar de zero (sem lesões e sintomas) a 103 (máximo). Acima de 50, a DA é considerada grave.<sup>(9)</sup>

Com a divulgação dos resultados com o anticorpo monoclonal dupilumabe para indivíduos >12 anos, e sua aprovação em diversos países, Brasil inclusive, foi indicada a medicação.<sup>(10)</sup> No entanto, como a dose sugerida para o peso deles (menor que 60kg, ampola de 200mg) não estava disponível ainda no Brasil (e nem havia previsão para tal), indicamos o uso da dose de adulto.

O tratamento foi feito em ambulatório. A primeira dose de dupilumabe 600mg por via subcutânea foi administrada em 31 de janeiro de 2020. Depois, passaram a receber 300mg a cada 2 semanas, como indicado para pessoas ≥60kg. Desde a primeira tomada, eles já

apresentaram alguma melhora. Atualmente, após oito doses, o SCORAD atual é de 34,6 e 17,3 para os pacientes de 14 e 16 anos, respectivamente. O exame dermatológico do eczema exibe intensa melhora, assim como xerose e prurido.

As figuras 1 e 2 e a tabela 1 demonstram a melhora obtida entre o dia da primeira dose do tratamento e após a oitava tomada. O efeito colateral identificado foi piora da conjuntivite nos 3 dias que se seguiram à aplicação, somente no paciente 1.



**Figura 1.** Imagem frontal do paciente 1 antes (A) e após oito doses de tratamento (B) com dupilumabe



**Figura 2.** Imagem dorsal do paciente 1 antes (A) e após oito doses de tratamento (B) com dupilumabe

**Tabela 1.** Avaliação da gravidade da dermatite atópica por meio do *Scoring Atopic Dermatitis* antes e após o tratamento com dupilumabe

Medicamento	SCORAD do paciente 1	SCORAD do paciente 2
Anti-histamínico via oral, corticoide tópico de alta potência e hidratante	99,0	87,5
Após 8 tomadas de dupilumabe, corticoide tópico de alta potência e hidratante	34,6	17,3

SCORAD: *Score for Atopic Dermatitis*.

## DISCUSSÃO

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado, com ação direta sobre a cadeia alfa, comum dos receptores de interleucina (IL) 4 e 13. Essas duas citocinas estão envolvidas no perfil de resposta imune T2, induzindo sensibilização alérgica, promovendo a inflamação atópica e diminuindo a função e a estrutura da barreira cutânea.<sup>(11)</sup> O anticorpo inibe a ação dessas citocinas e está associado com alteração da expressão de genes em lesões de DA, melhorando sua assinatura molecular.<sup>(12)</sup> Em ensaio clínico fase III (NCT03054428), envolvendo 251 adolescentes com DA moderada a grave que não estavam controlados com tratamento tópico, observou-se que o dupilumabe melhorou os sinais e os sintomas da doença, incluindo prurido, ansiedade, depressão e qualidade de vida. As infecções de pele foram significativamente menos frequentes no grupo tratado em relação ao placebo. Os dois regimes testados, 200mg ( $\leq 60$ kg) ou 300mg ( $\geq 60$ kg) subcutâneo a cada 2 semanas ou 300mg subcutâneo a cada 4 semanas por 16 semanas, foram igualmente eficazes e seguros. Os efeitos colaterais mais frequentes foram reações no local da injeção e conjuntivite.<sup>(10)</sup> Esse mesmo perfil de segurança e eficácia já tinha sido demonstrado em adultos.<sup>(11)</sup>

Expusemos o caso de dois irmãos com DA grave e mal controlada, apesar de terem feito os tratamentos sistêmicos mais eficazes até o momento disponíveis no Brasil. Fizeram uso de corticoide e outros imunossuppressores por anos, os quais não trouxeram o controle desejado da DA. Pensamos que o retardo de crescimento esteja associado ao uso do corticoide oral por longo período. Há estudos relatando que a própria DA se associa à produção de prostaglandina E2 (PGE2) e fator de ativação plaquetária, que alteraram os osteoblastos e retardam o crescimento.<sup>(13)</sup> Apresentavam prurido e lesões cutâneas disseminadas continuamente, além de importante comprometimento da qualidade de vida, com repercussão na vida escolar, social e psicológica. Restavam-nos as opções de voltar a usar imunossuppressores ou usar o dupilumabe na dose de pacientes  $\geq 60$ kg, única disponível no mercado brasileiro até aquele momento, apesar de eles pesarem em torno de 40kg.

## CONCLUSÃO

Relatamos os primeiros casos do uso no Brasil do dupilumabe em dois irmãos adolescentes com cerca de 40kg, com dose de medicamento para pacientes  $\geq 60$ kg, devido à indisponibilidade no mercado nacional na dose sugerida. Essa situação incomum deveu-se ao estado crítico em que os pacientes se encontravam: história

prolongada de dermatite atópica grave sem controle com terapias imunossupressoras prévias, retardo de crescimento e desenvolvimento e baixíssima qualidade de vida deles e dos familiares. O uso dessa nova classe de droga para controle da dermatite atópica na dose utilizada por nós se revelou muito eficaz e segura para pacientes dessa faixa etária, com efeitos colaterais toleráveis e alta satisfação para os adolescentes e sua família.

### INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Giavina-Bianchi M: <http://orcid.org/0000-0001-7059-4068>

Giavina-Bianchi P: <http://orcid.org/0000-0002-1034-7580>

### REFERÊNCIAS

- Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(1):35-9.
- Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1132-8.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483-94.
- Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taieb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657-82. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1436.
- Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, Oliveira ZN, Rivitti-Machado MC, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):67-75.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, Oranje AP, Schäfer T, Schwennesen T, Seidenari S, Simon D, Ständer S, Stingl G, Szalai S, Szepietowski JC, Taieb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U; European Dermatology Forum; European Academy of Dermatology and Venereology; European Task Force on Atopic Dermatitis; European Federation of Allergy; European Society of Pediatric Dermatology; Global Allergy and Asthma European Network. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(9):1176-93. Review.
- Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AE, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):157-82.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dupixent (dupilumabe): nova indicação. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 [citado 2021 Abr 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dupixent-dupilumabe-nova-indicacao>
- Megna M, Napolitano M, Patrino C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, et al. Systemic Treatment of adult atopic dermatitis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):1-23. Review.
- Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44-56.
- Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1090-1.
- Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1293-300.
- Baum WF, Schneyer U, Lantzsch AM, Klöditz E. Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110(2):53-9. Review.