

ORIGINALES

Tratamiento de la dermatitis atópica grave del adulto con mofetil micofenolato en 8 pacientes

I. Ballester, J.F. Silvestre, M. Pérez-Crespo y A. Lucas

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Resumen. *Introducción.* La dermatitis atópica (DA) incluye formas graves que pueden ser refractarias a varios tratamientos sistémicos. Mofetil micofenolato (MMF) ha demostrado ser útil en pacientes con formas graves de DA y produce menos efectos secundarios que el tratamiento a largo plazo con ciclosporina o corticosteroides orales.

Objetivos. Valorar la eficacia y los efectos adversos del MMF en pacientes con DA grave del adulto refractaria a otros tratamientos sistémicos en nuestra Unidad de Alergia Cutánea.

Métodos. Realizamos un estudio retrospectivo de 8 pacientes con DA grave del adulto tratados con MMF. Analizamos las características basales y los tratamientos previos utilizados por los pacientes, así como los resultados y efectos secundarios obtenidos tras el empleo de MMF.

Resultados. Cinco pacientes tratados con MMF presentaron mejoría en la cuarta semana de tratamiento. Además, en 5 de 8 pacientes se consiguió una clara mejoría de la DA a largo plazo. En uno de ellos se logró una remisión de la DA, lo que permitió la retirada de MMF y después de 4 meses sin tratamiento permanece estable y sin recaídas. Los cuatro restantes siguen con terapia de mantenimiento. Tres pacientes continuaron con brotes agudos frecuentes de DA a pesar de haber mantenido el tratamiento con MMF entre 16-72 semanas. Todos los pacientes toleraron el tratamiento con escasos efectos secundarios.

Conclusiones. MMF puede ser una opción eficaz en pacientes seleccionados con formas graves de DA. Aunque MMF no produce una respuesta tan rápida como la que se obtiene con ciclosporina o con corticoides orales, permite un tratamiento mantenido, con buen control clínico y escasos efectos secundarios.

Palabras clave: mofetil micofenolato, dermatitis atópica, agentes inmunosupresores.

SEVERE ADULT ATOPIC DERMATITIS: TREATMENT WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL IN 8 PATIENTS

Abstract. *Background.* Atopic dermatitis (AD) includes severe forms that can be refractory to various systemic treatments. Mycophenolate mofetil (MMF) has been found to be useful in patients with severe forms of AD and to have fewer side effects than long-term treatment with oral corticosteroids or cyclosporine.

Objectives. To evaluate the efficacy and adverse effects of MMF in patients seen in our skin allergy unit with severe adult AD refractory to other systemic treatments.

Methods. We performed a retrospective study of 8 patients with severe adult AD treated with MMF, analyzing the baseline characteristics, previous treatments used by the patients, and the outcome and adverse effects of treatment with MMF.

Results. Five patients treated with MMF showed improvement in the fourth week of treatment. In addition, 5 of the 8 patients presented a clear, long-term improvement in their disease. Remission of AD occurred in 1 patient, making it possible to discontinue MMF; this patient remains stable with no relapses after 4 months without treatment. The other 4 patients continue on maintenance therapy. Three patients continued to have frequent acute outbreaks of AD despite treatment with MMF for 16 to 72 weeks. All patients tolerated the treatment and there were few adverse effects.

Conclusions. MMF can be an effective option in selected patients with severe forms of atopic dermatitis. Although the response is not as rapid as with oral corticosteroids or cyclosporine, it can be used for maintenance treatment with good clinical control and few adverse effects.

Key words: mycophenolate mofetil, atopic dermatitis, immunosuppressive agents.

Correspondencia:
Irene Ballester Nortes.
Servicio de Dermatología.
C/ Pintor Baeza, s/n.
03010 Alicante. España.
ibalnor@coma.es

Aceptado el 30 de abril de 2009.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a un 2-17% de la población. Los corticoides e inmunomoduladores tópicos con frecuencia controlan las formas leves. Sin embargo, las formas graves suelen necesitar la utilización de corticoides orales o inmunosupresores tales como azatioprina y ciclosporina, que tienen importantes efectos secundarios que pueden limitar su uso a largo plazo. Por este motivo, al igual que con la psoriasis, se impone la necesidad de establecer una terapia rotatoria entre las diferentes opciones terapéuticas, combinándolas de forma individual según el paciente.

Mofetil micofenolato (MMF) es un inmunosupresor utilizado en personas trasplantadas que actúa selectivamente sobre los linfocitos suprimiendo la síntesis *de novo* de purinas. Aunque no está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la DA, se ha mostrado su eficacia en diferentes publicaciones, y con menos efectos adversos a largo plazo que con los corticoides orales o con ciclosporina¹.

Presentamos nuestra experiencia en 8 pacientes con formas graves de DA tratados con MMF.

Sujetos y método

Durante los últimos 18 meses hemos atendido en nuestra Unidad de Alergia Cutánea a 25 pacientes con DA grave del adulto. En este grupo se seleccionaron 8 pacientes con DA grave tratados con MMF. La gravedad fue valorada según el índice SCORAD² y definida por una puntuación

superior a 50. Todos los pacientes habían recibido tratamientos tópicos con corticoides sistémicos o inmunosupresores, que habían fracasado o experimentado efectos secundarios. Realizamos un estudio retrospectivo analizando las características basales, los resultados y los efectos secundarios observados.

En tres pacientes utilizamos una dosis de inicio de MMF de 500 mg/12 horas, pero dada la respuesta lenta y la buena tolerancia decidimos aumentar la dosis de inicio en los otros 5 pacientes a 750 mg-1 g/12 horas según el peso del paciente. En todos los pacientes se realizó una valoración en las primeras 4-6 semanas y periódicamente cada 6 semanas, manteniendo el tratamiento dependiendo de la respuesta, valorada según el índice SCORAD.

Resultados

Ocho pacientes fueron tratados con MMF: 6 hombres y dos mujeres. La edad media fue de 35 años. El índice SCORAD inicial fue de 70,57 ($\pm 13,96$). Todos los pacientes, excepto uno, presentaban dermatitis atópica desde la infancia, y todos ellos habían sido tratados con corticoides sistémicos por brotes frecuentes. Además, se habían utilizado otros tratamientos sistémicos que habían fracasado o se habían suspendido por efectos secundarios (tabla 1).

La primera visita se realizó en todos los pacientes entre las 4-6 semanas: 5 de 8 pacientes respondieron favorablemente en la primera visita. Además, dos pacientes que no habían respondido a la dosis de inicio de 500 mg/12 horas en el primer control, sí presentaron una respuesta satisfactoria 4 semanas después de aumentar la dosis a

Tabla 1. Resumen de los 8 pacientes tratados con mofetil micofenolato

Paciente	Sexo	Edad	Inicio de la dermatitis atópica	Terapia previa	Dosis	Duración	Resultados clínicos	Efectos adversos
1	V	33	Infancia	CO, CSA	1-2 g/día	8 meses	Buena respuesta	Palpitaciones
2	V	24	Infancia	CO, CSA, MTX	1-2 g/día	9 meses	Respuesta inicial, no respuesta mantenida	No
3	M	35	Infancia	CO, CSA	1-2 g/día	7 meses	Buena respuesta	No
4	V	34	Infancia	CO, UVBBE, CSA	2 g/día	4 meses	No respuesta, eritrodermia	Foliculitis, HS
5	V	31	Infancia	CO, UVBBE	1,5-2 g/día	4 meses	Escasa respuesta	Foliculitis
6	V	15	Infancia	CSA, CO	1,5-2 g/día	6 meses	Buena respuesta	No
7	M	34	Infancia	CSA, CO, UVBBE	1-2 g/día	7 meses	Buena respuesta	Molestias digestivas
8	V	81	Adulto	CO	1 g/día	7 meses	Buena respuesta	No

CO: corticoides orales; CSA: ciclosporina; HS: herpes simple; MTX: metotrexato; UVBBE: ultravioleta B de banda estrecha.

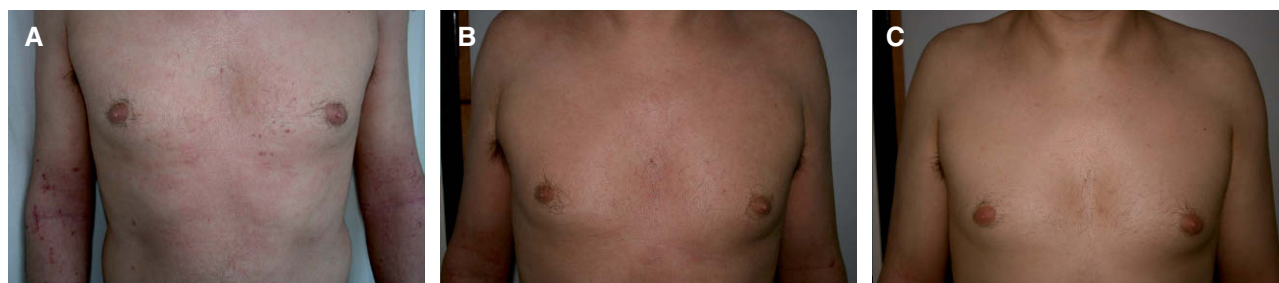


Figura 1. A. Paciente con un índice SCORAD inicial de 55. B. Respuesta al tratamiento con mofetil micofenolato 1 g/12 horas durante 4 semanas (SCORAD 28). C. Respuesta a los 3 meses (SCORAD 15).

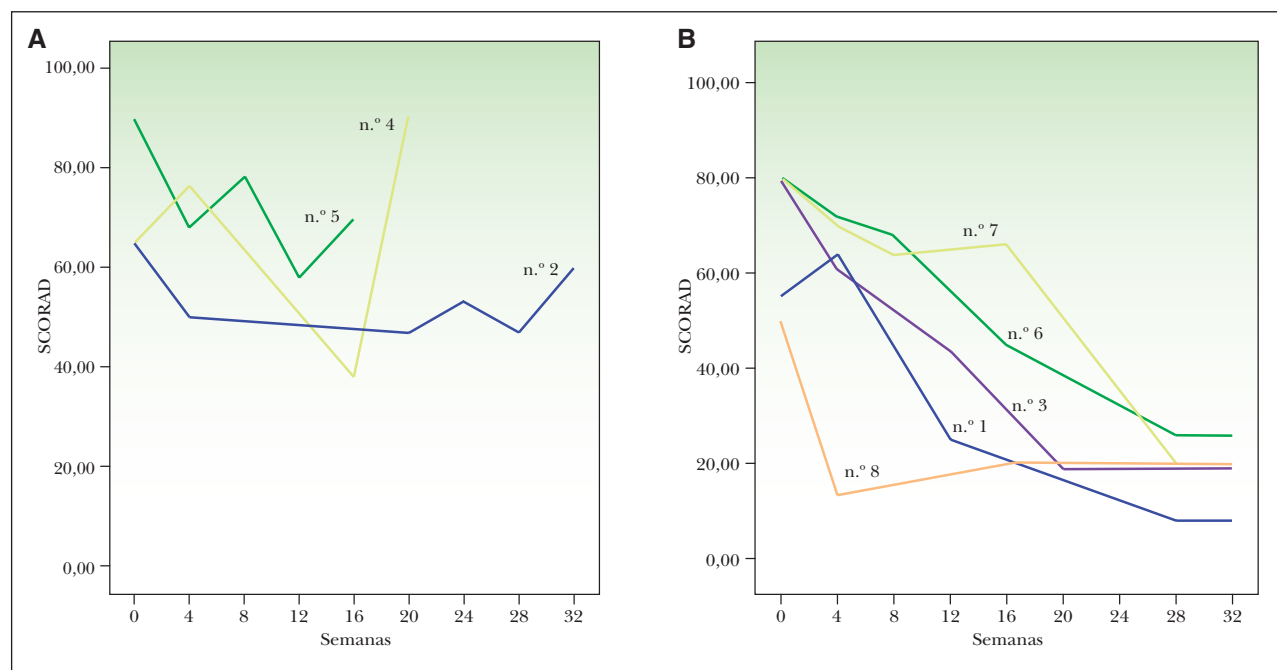


Figura 2. Evolución del SCORAD durante el tratamiento con mofetil micofenolato comparando los pacientes que respondieron al tratamiento y los no respondedores (numerados según la tabla 1).

750 mg-1 g/12 horas. El tratamiento se mantuvo en los 8 pacientes entre 16-36 semanas; tres continuaron con brotes agudos frecuentes de DA que requirieron tratamiento con corticoides orales. El paciente número 4 (tabla 1) presentó un brote eritodérmico de DA, por lo que se suspendió el tratamiento en la semana 16. En 5 de 8 pacientes se consiguió una clara mejoría de la DA hasta conseguir un SCORAD inferior a 25 (fig. 1). Tres de estos pacientes presentaron un SCORAD inferior a 25 en la semana 16 y en los dos restantes en las semanas 24-26. En un paciente (el número 3) se consiguió retirar MMF y no ha presentado recaídas tras 4 meses sin tratamiento. En dos pacientes (los números 1 y 8) se consiguió un buen control de la DA manteniendo MMF en dosis de 500 mg/12 horas.

La mayoría de los pacientes toleró el tratamiento con escasos efectos secundarios. Los efectos secundarios ob-

servados (tabla 1) fueron náuseas, diarrea, palpitaciones, foliculitis por *S. aureus* y herpes simple recidivante (fig. 2). El paciente que refirió palpitaciones no presentó alteraciones en el electrocardiograma, y estas se resolvieron al disminuir la dosis a 500 mg/12 horas. Los hemogramas y los estudios bioquímicos realizados, que incluyeron función renal, bioquímica hepática, electrolitos, glucemia, lactato deshidrogenasa (LDH), colesterol y triglicéridos fueron normales.

Discusión

El tratamiento de la DA grave del adulto continúa siendo un reto terapéutico, a pesar de la aparición de nuevas alternativas.

Tabla 2. Resumen de los estudios publicados sobre el tratamiento de la dermatitis atópica con mofetil micofenolato

	N.º pacientes	Dosis de MMF	Semanas	Respuesta	Efectos adversos
Murray y Cohen 2006 ⁴	20	1 g/12 horas	5-200	17 mejoría en 4 semanas, 10 remisión completa, 7 terapia de mantenimiento	HZ (4), <i>S. aureus</i> (2), HS (1)
Satchell y Barnetson 2000 ¹¹	1	1.250 mg × 2	20	Importante mejoría inicial, pérdida de respuesta en 5 meses	Náuseas, CK, septicemia por <i>S. aureus</i> , endocarditis
Neuber et al 2004 ¹⁷	10	2 g	12	El 100% mejoría en un paciente a las 12 semanas, > 75% de mejoría en 3 y > 50% en 6 pacientes	Náuseas (2), elevación de LDH (2), trombocitopenia (1), insomnio (1)
Hansen et al 2000 ⁶	5	2-2,5 g	4-12	Escasa mejoría en un paciente, sin mejoría en otro y empeoramiento en 3	Elevación de ALT (1), náuseas (1), cefalea (1)
Benez y Fierlbeck 2001 ¹⁸	3	2 g	52-116	Respuesta completa en 3-5 semanas, uno de cada tres requiere corticoides tópicos	No
Grundmann-Kollman et al 2001 ³	10	2 g	8	Respuesta completa en 7 pacientes a las 4 semanas, recaída posterior en dos pacientes	Retinitis herpética (1)
Heller et al 2007 ⁵	14	400 mg-3 g	2-24	El 29% respuesta completa, el 29% respuesta excelente (> 90% respuesta), el 35% buena respuesta (60-90% mejoría) y el 7% no respondió	Náuseas, HS y foliculitis
Ballester et al, 2009	8	500 mg-2 g	16-36	Presentaron mejoría clínica 5 pacientes (62,5%), un paciente en remisión completa, sin mejoría en 3 pacientes (37,5%)	Náuseas, palpitaciones, eccema <i>herpeticum</i> , HS y foliculitis (2)

ALT: alanina transferasa; CK: creatín cinasa; HS: herpes simple; HZ: herpes zóster; LDH: lactato deshidrogenasa; MMF: mofetil micofenolato.

Existe una importante variabilidad individual en la respuesta y es muy probable que los pacientes necesiten tratamientos sistémicos en varias ocasiones y durante periodos prolongados, por lo que presentan además el riesgo de una toxicidad acumulada. La utilización de una terapia rotatoria puede ser una alternativa eficaz.

MMF es un potente inmunosupresor utilizado en personas trasplantadas y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes³. Actúa inhibiendo de forma selectiva y reversible la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, suprimiendo la síntesis *de novo* de purinas. La supresión de esta vía le permite inhibir selectivamente los linfocitos, ya que las otras células inflamatorias utilizan otra vía de síntesis denominada «vía natural».

Nuestra revisión del tratamiento de la DA grave del adulto en 8 pacientes ha demostrado una eficacia y tolerancia similares a las descritas por otros autores (tabla 2). La serie más amplia publicada es la Murray y Cohen⁴ de 20 pacientes con DA grave del adulto tratados con MMF durante 5-200 semanas. Obtuvieron una mejoría a las 4 semanas en 17 de 20 pacientes, 10 de 20 tuvieron una remisión comple-

ta y en 7 de 20 tuvieron un buen control de la enfermedad con una terapia de mantenimiento. Heller et al⁵ también han demostrado recientemente la eficacia del tratamiento con MMF para la DA grave en niños, obteniendo un aclaramiento completo de las lesiones con el tratamiento en 4 de 14, una respuesta excelente (mejoría > 90%) en 4 de 14 y una buena respuesta (mejoría entre el 60-90%) en 5 de 14; no encontraron respuesta en un paciente. Solamente la serie de Hansen et al⁶ de 5 pacientes no encontró mejoría en ninguno de ellos. Sin embargo, nunca se aumentó la dosis de MMF por encima de 2,5 g/día.

Respecto al tiempo de respuesta de MMF comparado con otras opciones terapéuticas, ciclosporina⁷ ha demostrado una eficacia en estudios aleatorizados y controlados del 59% en 8 semanas, azatioprina⁸ de un 37% y la fototerapia⁹ de un 31% en 12 semanas. En nuestro estudio, en el grupo de pacientes que respondió al tratamiento, 3 de 5 presentaron un SCORAD inferior a 25 en la semana 16 y en los dos restantes en las semanas 24-26. Sin embargo, la respuesta fue satisfactoria con una mejoría progresiva desde la primera visita en la cuarta semana en 5 de 8 pa-

cientes. Murray et al⁴ también establecen que la mayoría de los pacientes responde en 4 semanas de tratamiento, aunque en algunos pacientes pueden ser necesarias 12 semanas de tratamiento para determinar la eficacia.

Los efectos secundarios más frecuentes suelen ser síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos o diarrea que se presentan en el 10-30% de los pacientes¹⁰. El efecto secundario más grave descrito ha sido un caso de septicemia y endocarditis por *S. aureus*¹¹. Aunque el 90% de los pacientes con DA están colonizados por *S. aureus*¹², parece que el restablecimiento de la barrera cutánea obtenido con el tratamiento también podría actuar como factor protector, disminuyendo la incidencia de sobreinfecciones^{5,13}. Recientemente la FDA ha sugerido la posibilidad de una relación entre la inmunosupresión mantenida por MMF y el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva¹⁴.

Aunque MMF no está aprobado por la FDA para el tratamiento de la DA, se ha demostrado eficaz en pacientes con formas graves y desencadena menos efectos secundarios que el tratamiento a largo plazo con ciclosporina o corticosteroides orales^{15,16}. Además de las limitaciones por la toxicidad a largo plazo, no hay que olvidar que estos pacientes presentan formas graves refractarias a varios tratamientos sistémicos. MMF no es un tratamiento con respuesta tan rápida como ciclosporina o los corticoides orales. Sin embargo, presenta un tiempo de respuesta similar a otros tratamientos utilizados como metotrexato, fototerapia o azatioprina. Por lo tanto, MMF puede ser una opción más de tratamiento mantenido a largo plazo en formas graves de DA. A pesar de las limitaciones de nuestro estudio retrospectivo y sin un grupo control, concluimos que MMF puede ser útil en pacientes seleccionados con una monitorización estrecha por el riesgo de infecciones.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Leiter U, Krähn G, Kaufmann R, et al. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 1999;141:175-6.
- Oranje A, Glazenburg E, Wolkerstorfer A, Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol*. 2007;157:645-8.
- Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2001;137:870-3.
- Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2006;32:23-37.
- Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol*. 2007;157:127-32.
- Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 2000;143:1324-6.
- Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet*. 1991;338:137-40.
- Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:839-46.
- Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;357:2012-6.
- Akhavan A, Rudikoff D. The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents. *Clin Exp Dermatol*. 2003;21:225-40.
- Satchell AC, Barnetson R. Staphylococcal septicaemia complicating treatment of atopic dermatitis with mycophenolate. *Br J Dermatol*. 2000;143:198-233.
- Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1974;90:525-30.
- Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 2006;61:969-87.
- Communication About an Ongoing Safety Review of Cell-CEPT (mycophenolate mofetil) and Myfortic (mycophenolate acid). US Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research; 2008.
- Schmitt J, Schäkel K, Schmitt N, Meurer M. Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:100-11.
- Hsu CJ, Wang LF. Emerging treatment of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;33:199-203.
- Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 2000;143:385-91.
- Benez A, Fierlbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 2001;144:638-9.