

Full English text available at
www.actasdermo.org

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Patrón de dermatitis de cabeza y cuello en pacientes tratados con dupilumab: diagnóstico diferencial y tratamiento



Patterns of Head and Neck Dermatitis in Patients Treated With Dupilumab: Differential Diagnosis and Treatment

F.J. Navarro-Triviño y R. Ruiz-Villaverde*

Departamento de Eccema de Contacto e Inmunoalergia, Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, muy frecuente en la etapa infantil, y cada vez más consultada y diagnosticada en el adulto. Dupilumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al receptor α de la IL-4, disminuyendo la activación de células que expresan este receptor, principalmente los linfocitos Th2. La disminución de la polarización de linfocitos Th naïve a Th2 implica una disminución de la secreción de citocinas IL-4, IL-13 e IL-5, con sus consecuentes funciones. La polarización de linfocitos Th naïve será hacia Th1 y Th17, con el aumento de la secreción de sus citocinas.

El bloqueo terapéutico dirigido frente a ciertas citocinas o sus receptores produce ciertas modificaciones inmunológicas. Por un lado, el beneficio fisiopatológico dirigido, aunque algunos pacientes presentarán reacciones paradójicas, como se ha publicado para otras terapias, principalmente descritas en la psoriasis.

Los resultados publicados en la fase 3 de los ensayos clínicos con dupilumab no destacaron la persistencia o aparición de novo de la dermatitis de cabeza y cuello, que puede

alcanzar hasta el 10% de los casos analizados en práctica clínica¹. Zhu et al.² publicaron la aparición o persistencia de dermatitis facial en 14 pacientes tratados con dupilumab. Soria et al.³ publicaron los resultados observados en un total de 1.000 pacientes con dermatitis atópica tratados con dupilumab, donde 10 de ellos presentaron una dermatitis de cabeza y cuello de nueva aparición, frente a 32 pacientes que mostraron un agravamiento de la misma durante el tratamiento biológico. Esta situación clínica incluso llegó a ser un motivo por el que se suspendió el tratamiento en algunos pacientes.

La descripción de hallazgos relacionados con este tema obliga a considerar las posibles dermatosis localizadas en la cabeza y el cuello en los pacientes tratados con dupilumab. Para ello habrá que explorar detenidamente cuáles son las peculiaridades de las lesiones en estos pacientes.

En primer lugar, se propone la hipersensibilidad a *Malassezia*⁴ como principal motivo por el que estos pacientes muestran un empeoramiento de la dermatitis facial o la aparición de novo de la misma. Lesiones pitiriasiformes localizadas en el cuero cabelludo (fig. 1), asociadas o no a lesiones faciales localizadas en áreas seborreicas, serán indicadoras de un cuadro de dermatitis seborreica. La detección de IgE específica frente a *Malassezia* spp. y un cultivo positivo de este hongo pueden orientar el diagnóstico. La

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fntmed@gmail.com (R. Ruiz-Villaverde).

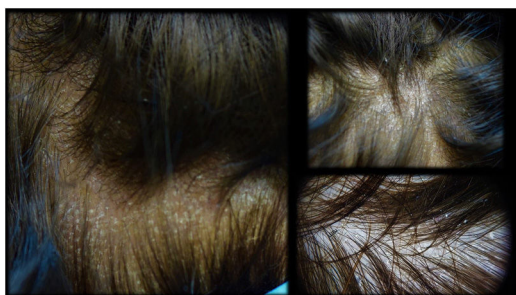


Figura 1 Dermatitis pitiriasiforme de novo en cuero cabelludo en paciente tratado con dupilumab a los 2 meses de iniciar el tratamiento.

etiopatogenia todavía no ha sido bien definida. Estudios como el de Adalsteinsson et al.⁵ proponen que los linfocitos Th2 son la principal célula del sistema inmunitario adaptativo que regula la convivencia con este hongo comensal. La respuesta terapéutica a antifúngicos orales o tópicos ha demostrado ser eficaz en estos casos.

Otra de las dermatosis que parece tener protagonismo en la dermatitis de cabeza y cuello en los pacientes tratados con dupilumab es la rosácea. El 6,4% de 94 pacientes tratados con dupilumab mostraron un cuadro de rosácea inflamatoria confirmado histológicamente con un aumento del parásito *Demodex*⁶. Se propone la proliferación de *Demodex* tras la polarización a Th1 y Th17 como origen etiopatogénico. Los episodios de flushing no parecen ser la principal manifestación clínica, a diferencia del eritema de base con pápulas inflamatorias localizadas principalmente en el área malar. El estudio histológico mostrará la presencia abundante de *Demodex folliculorum*, aunque quizá el estudio directo con

test adhesivo puede demostrar la presencia del parásito con métodos menos invasivos. Es importante recordar el uso del dermatoscopio en esta entidad, cuyos hallazgos también han sido publicados⁷. El tratamiento con ivermectina tópica o tetraciclinas por vía oral serán de elección en estos casos.

La persistencia de dermatitis palpebral, o bien la aparición de novo, posiblemente sea la situación que mayor complejidad diagnóstica, y también terapéutica, nos encontremos en la práctica clínica. En este punto, será necesario descartar la presencia de una dermatitis alérgica de contacto (DAC). Los principales culpables serán las fragancias y conservantes, aunque otros, como los surfactantes (derivados del coco como el cocamidopropil betaína), son ingredientes frecuentes en cosméticos de uso capilar. Según los artículos publicados por Raffi et al.⁸ y Zhu et al.⁹, no existe interferencias entre la realización de pruebas epicutáneas y tratamiento continuo con dupilumab. La DAC autotransportada mano-cara no debe ser olvidada, donde los acrilatos encabezan la lista de alérgenos culpables, sobre todo en mujeres.

En aquellos pacientes que muestren un empeoramiento de la dermatitis de cabeza y cuello de carácter estacional, la sensibilización a neuroalérgenos puede ser otro de los motivos. La determinación de IgE específicas y la colaboración con Alergología es fundamental para confirmar esta situación. A pesar del tratamiento con antihistamínicos, estos pacientes no suelen mejorar de las lesiones cutáneas, lo que obliga a indicar recomendaciones específicas de exposición ambiental, uso de inhibidores tópicos de la calcineurina durante la época del neuroalérgeno, etc.

Considerando lo comentado anteriormente, es evidente que habrá casos complejos donde no encontremos el motivo de la dermatitis de cabeza y cuello que presenta nuestro

Tabla 1 Posibles etiologías de la dermatitis de cabeza y cuello en pacientes en tratamiento con dupilumab

Dermatosis	Clínica	Prueba complementaria	Tratamiento
Dermatitis seborreica	Lesiones pitiriasiformes (escama blanquecina «seca») sobre eritema anaranjado en áreas seborreicas y cuero cabelludo	Cultivo microbiológico IgE <i>Malassezia</i> Prick test <i>Malassezia</i> spp. Biopsia cutánea	Antifúngicos orales Fluconazol 150 mg/semana 2 dosis Itraconazol 50-100 mg/día 7-14 días Antifúngicos tópicos Clotrimazol Fenticonazol Ketoconazol
Rosácea	Flushing (menos frecuente) Eritema malar Pápulas eritematosas Pústulas	Biopsia punch Estudio in vivo con test adhesivo	Ivermectina tópica 1% Doxiciclina oral Isotretinoína oral
Dermatitis alérgica de contacto	Eccema localizado en párpados y línea de implantación de pelo	Pruebas epicutáneas Serie estándar Serie fragancias Serie cosméticos Cosméticos propios	Evitar el alérgeno Corticoides tópicos de media potencia Inhibidores tópicos de la calcineurina
Dermatitis aerotransportada	Eccema facial con afectación de áreas de pliegues como los párpados y la zona retroauricular	IgE específicas frente a neuroalérgenos Prick test específicos	Antihistamínicos orales Corticoides tópicos de media potencia Inhibidores tópicos de la calcineurina

calcine urina paciente. La publicación de nuevos hallazgos y el aumento de la información al respecto ampliarán el conocimiento del tema expuesto. Sin embargo, la dermatitis de cabeza y cuello persistente o de nueva aparición en el contexto de pacientes en tratamiento con dupilumab no debería ser un motivo de suspensión del tratamiento. Las peculiaridades clínicas podrán facilitar al dermatólogo el tratamiento adyuvante adecuado para cada paciente. En la [tabla 1](#) se reúnen las características clínicas, las pruebas complementarias a solicitar y los tratamientos recomendados.

Bibliografía

1. Waldman RA, deWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM. Characterizing dupilumab facial redness: A multi-institution retrospective medical record review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:230–2.
2. Zhu GA, Chen JK, Chiou A, Ko J, Honari G. Assessment of the development of new regional dermatoses in patients treated for atopic dermatitis with dupilumab. *JAMA Dermatol.* 2019;155:850–2.
3. Soria A, Du-Thanh A, Seneschal J, Jachiet M, Staumont-Sallé D, Barbarot S. GREAT Research Group Development or Exacerbation of Head and Neck Dermatitis in patients treated for atopic dermatitis with dupilumab. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1312–5.
4. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:125–36.
5. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, Guttman-Yassky E, Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2020;29:481–9.
6. Quint T, Brunner PM, Sinz C, Steiner I, Ristl R, Vigl K, et al. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in an Austrian cohort-real-life data shows rosacea-like folliculitis. *J Clin Med.* 2020;9:1241.
7. Serarslan G, Makbule Kaya Ö, Dirican E. Scale and pustule on dermoscopy of rosacea: A diagnostic clue for demodex species. *Dermatol Pract Concept.* 2021;11:e2021139.
8. Raffi J, Suresh R, Botto N, Murase JE. The impact of dupilumab on patch testing and the prevalence of comorbid allergic contact dermatitis in recalcitrant atopic dermatitis: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:132–8.
9. Zhu GA, Chen JK, Chiou A, Ko J, Honari G. Repeat patch testing in a patient with allergic contact dermatitis improved on dupilumab. *JAAD Case Rep.* 2019;5:336–8.