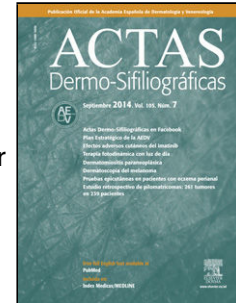


Journal Pre-proof

Alta eficacia de dupilumab en urticaria crónica espontánea y urticaria por presión retardada graves refractarias a omalizumab

M.A. Pastor-Nieto M.E. Gatica-Ortega



PII: S0001-7310(24)00784-1

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2023.07.038>

Reference: AD 4102

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 24 April 2023

Accepted Date: 17 July 2023

Please cite this article as: Pastor-Nieto MA, Gatica-Ortega ME, Alta eficacia de dupilumab en urticaria crónica espontánea y urticaria por presión retardada graves refractarias a omalizumab, *Actas dermosifiliograficas* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.07.038>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. a nombre de AEDV.

Sección: cartas científico clínicas

Alta eficacia de dupilumab en urticaria crónica espontánea y urticaria por presión retardada graves refractarias a omalizumab

High efficacy of dupilumab in omalizumab-refractory severe chronic spontaneous urticaria and delayed pressure urticaria

Autores: M. A. Pastor-Nieto¹⁻⁴, M. E. Gatica-Ortega^{4,5}.

Afiliaciones:

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid) (1);

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Guadalajara (Guadalajara) (2);

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina y

Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá (Alcalá de Henares) (3);

Universidad de Castilla La Mancha (4);

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Toledo (Toledo, Spain) (5).

Correspondencia: María Antonia Pastor-Nieto.

E-mail: mapastornieto@gmail.com

Sr. Director:

El dupilumab es un anticuerpo IgG4 monoclonal recombinante humano que inhibe las interleucinas (IL)-4 y IL-13 mediante su unión específica a la subunidad IL-4R α de sus complejos receptores¹. Se ha detectado IL-4 en biopsias de urticaria crónica espontánea (UCE)²; y se ha descrito la eficacia de dupilumab en UCE^{1,3,4,5} y en urticaria crónica

inducible (UCInd) (por ejemplo, urticaria por frío⁶, colinérgica⁷ o solar⁸). Se describen a continuación dos casos, con una UCE y UCInd tipo urticaria por presión retardada (UPR), refractarias al omalizumab con una respuesta excelente posterior al dupilumab.

Caso 1: En 2012, una mujer de 67 años de edad con antecedentes de diabetes, hipertensión, dislipemia y tiroiditis autoinmune, con UCE y UCInd tipo UPR (Fig. 1 a-c) refractarias a antihistamínicos y ciclosporina, fue tratada con omalizumab (300 mg cada 15 días) con una rápida resolución del cuadro. En 2018, tras permanecer asintomática varios años, se suspendió el omalizumab desarrollándose al poco tiempo una recaída relacionada con acontecimientos estresantes. Al no responder al tratamiento intensificado (omalizumab 600 mg cada 3-4 semanas) combinado con antihistamínicos (x4), se pautaron sucesivamente otros fármacos sistémicos (ciclosporina, dapsona, metotrexato, montelukast, azatioprina, y mini-pulsos semanales de dexametasona) sin mejoría. El estudio histopatológico mostró unos infiltrados dérmicos intersticiales de neutrófilos y eosinófilos, sin daño vascular. El test del peso suspendido fue positivo. En febrero de 2022, la paciente presentaba un 'Urticaria Activity Score' (UAS)⁷ >20 con un impacto grave en la calidad de vida, precisando diariamente corticoides orales. En ese momento, se inició el tratamiento con dupilumab (600 mg en el día 0 seguidos de 300 mg bisemanal) percibiéndose una mejoría inicial del prurito, si bien, siguió precisando corticoides orales. A los dos meses presentó una exacerbación que atribuyó al COVID19 (con una UPR por reposo prolongado en cama). La paciente comenzó a responder a partir del 3^{er} mes y fue posible reducir progresivamente la dosis de corticoide hasta suspenderlo completamente en el 5^o mes. Los valores de IgE descendieron de 6 KU/l a 4 KU/l a los 3 meses de iniciar el tratamiento. Posteriormente, se ha mantenido asintomática sin corticoide durante los siguientes 11 meses (16 meses desde el inicio del tratamiento).

Caso 2: Una mujer de 59 años de edad, médico, con antecedentes de polinosis y tiroiditis autoinmune, desarrolló dos episodios de UCE entre 2011 y 2014 de varios meses de duración. En enero de 2020, presentó nuevamente UCE con angioedema y UPR. El estudio histopatológico mostró una inflamación dérmica intersticial con eosinófilos sin vasculitis.

Se trató con antihistamínicos (x4) y prednisona sin mejoría precisando una baja laboral por una privación del sueño. A continuación, se introdujo el omalizumab (300 mg cada 4 semanas), con un buen control inicial (incrementándose la IgE de 19,9 KU/l a 65,7 KU/l al mes del inicio), pero debido al estrés por la pandemia (COVID19), en marzo de 2020, se deterioró el control de la enfermedad y precisó incrementar la dosis del omalizumab (600 mg mensuales) y asociar prednisona (5-10 mg) durante dos años por la presencia de habones persistentes (UAS: 24-42) (Fig. 2 a), angioedema (Fig. 2 b) y un deterioro de la calidad de vida (DLQI=30). El test del peso suspendido fue repetidamente positivo (Fig. 2c).

Se descartó la ciclosporina porque la paciente atendía regularmente enfermos de COVID19. Por ello, se trató con dupilumab (600 mg en D0 y 300 mg cada dos semanas) pese a lo que continuó presentando lesiones los primeros cuatro meses. Sin embargo, a partir del quinto mes, experimentó una mejoría progresiva con una resolución completa de los habones y del angioedema en el 7º mes. Los valores de IgE se elevaron discretamente de 42,4 KU/l (antes de la primera dosis de dupilumab) a 46,5 KU/l (al mes del inicio). Posteriormente, se mantuvo asintomática sin corticoides durante 12 meses de seguimiento (19 meses desde el inicio del tratamiento).

Tras suspender el omalizumab por un buen control, en caso de recaída, más del 90% de los pacientes responden al retratamiento⁹. Posiblemente, la asociación con una patología autoinmune (DM y/o tiroiditis autoinmune), unos niveles bajos de IgE (especialmente

en el primer caso), la presencia de angioedema (en el segundo caso), la propia UPR (variante de UCInd especialmente rebelde al tratamiento) y el estrés han podido contribuir a una respuesta desfavorable al omalizumab (con una refractariedad al reintroducirlo en el primer caso y una pérdida de eficacia en el segundo). No se puede precisar si una pauta optimizada de dupilimab habría acertado en estos casos el tiempo de respuesta porque no existen precedentes de casos de UPR tratados con este fármaco. El dupilumab emerge como una alternativa potencial para tratar UCE y UCInd refractarias al omalizumab. En nuestra experiencia, la respuesta puede no acontecer inmediatamente, sino al cabo de unos 3-4 meses del inicio.

Journal Pre-proof

Referencias bibliográficas

1. Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7: 1659-1661.
2. Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, Macchia D, Manfredi M, D'Agata A, Fabbri P. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol.* 2005 Mar;114(3):284-92.
3. Errichetti E, Stinco G. Recalcitrant chronic urticaria treated with dupilumab: Report of two instances refractory to H1-antihistamines, omalizumab and cyclosporine and brief literature review. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14821.
4. Sun Y, Lin Sh, Lan Ch. Dupilumab as a rescue therapy for a chronic urticaria patient who showed secondary failure to omalizumab. *Kaohsiung J Med Sci.* 2022;38(6):610-611.
5. Abadeh A, Lee JK. Long-term follow-up of patients treated with dupilumab for chronic spontaneous urticaria: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2022;16;10:2050313X221117702.
6. Ferrucci S, Benzecry V, Berti E, Asero R. Rapid disappearance of both severe atopic dermatitis and cold urticaria following dupilumab treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2020; 45:345-346.
7. Fohr J, Herbst M, Jahn S. Treatment of simultaneously occurring urticaria and atopic dermatitis with Dupilumab. *Hautzart.* 2020; August 27 (Online ahead of print).
8. Navarro-Triviño FJ, Prados-Carmona A, Aguilera J, de Gálvez MV, Ruiz-Villaverde R. Treatment of refractory solar urticaria: could dupilumab fill the

current gap? J Dtsch Dermatol Ges. 2023 May 8. doi: 10.1111/ddg.15025. Epub ahead of print.

9. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, Silvestre JF, Ortiz de Frutos J, Gimenez-Arnau A, Ferrer M. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Sep;13(9):1225-8.

Journal Pre-proof

Pies de Figura

Figura 1. Paciente 1. a-c: Habones y placas de angioedema desencadenados por presión sostenida (bajo la ropa y después de estar en cama durante períodos prolongados).



Figura 2. Paciente 2. a: Urticaria afectando las caras laterales del tronco. b: Angioedema afectando al labio superior. c: Reacción positiva a la prueba del peso suspendido (7 kg durante 15 minutos) en forma de placa edematosa que se inicia a las 9 horas de aplicar el estímulo.

