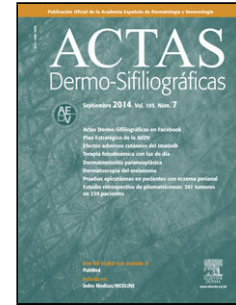


Journal Pre-proof

Dupilumab en penfigoide ampolloso, estudio monocéntrico retrospectivo en un hospital español de tercer nivel

A Jiménez-Antón MD G Gallo-Pineda D Jiménez-Gallo M Linares-Barrios



PII: S0001-7310(25)00116-4

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.02.039>

Reference: AD 4286

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 12 November 2023

Accepted Date: 12 February 2024

Please cite this article as: Jiménez-Antón A, Gallo-Pineda G, Jiménez-Gallo D, Linares-Barrios M, Dupilumab en penfigoide ampolloso, estudio monocéntrico retrospectivo en un hospital español de tercer nivel, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.02.039>

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.

© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Sección. Cartas científico clínicas

Dupilumab en penfigoide ampoloso, estudio monocéntrico retrospectivo en un hospital español de tercer nivel

Treatment of bullous pemphigoid with dupilumab: retrospective, single-center study in a Spanish tertiary referral center

Autores

Jiménez-Antón A¹, Gallo-Pineda G¹, Jiménez-Gallo D¹, Linares-Barrios M¹

Afiliación: Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Spain.

¹Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Correspondencia:

Alicia Jiménez Antón, MD

e-mail: aliciaajimenez@hotmai.com

Sr. Director:

Dupilumab en penfigoide ampoloso, estudio monocéntrico retrospectivo en un hospital español de tercer nivel

Dupilumab in bullous pemphigoid, retrospective monocentric study in a Spanish tertiary hospital

El penfigoide ampoloso (PA) es una enfermedad cutánea autoinmune que afecta generalmente a personas de edad avanzada. El tratamiento clásico con corticoides sistémicos e inmunosupresores se asocia a múltiples efectos adversos, lo que dificulta el cumplimiento terapéutico en este grupo de edad donde las comorbilidades asociadas son frecuentes. Dupilumab se ha posicionado recientemente como un tratamiento eficaz para el PA refractario con un perfil de seguridad superior a las alternativas tradicionales.

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, donde se incluyeron todos los casos de penfigoide ampolloso tratados con dupilumab en nuestro hospital desde octubre de 2019 hasta octubre de 2023.

Se incluyó un total de 8 pacientes (Tabla 1.). La mediana de edad al diagnóstico fue de 78,5 años [65,75-85,5]. Entre los antecedentes personales destacaron diabetes mellitus (62,5%), hipertensión arterial (50%), dislipemia (50%), insuficiencia renal (37,5%), artritis reumatoide (12,5%) y carcinoma epidermoide cutáneo localmente avanzado en mano no candidato a cirugía ni a radioterapia (12,5%). En 5 pacientes (62,5%) se identificó un fármaco desencadenante: gliptinas (37,5%), análogos del GLP-1 (12,5%) y anti-PD1 (12,5%). Respecto a los tratamientos previos, los más frecuentes fueron: corticoides sistémicos y tópicos (100%), doxiciclina (100%), nicotinamida (100%), metotrexato (62,5%), inmunoglobulinas intravenosas (12,5%) y azatioprina (12,5%). La posología habitual de dupilumab fue de 300 mg cada 2 semanas. Todos los pacientes alcanzaron una remisión completa tras una mediana de 44 días [41,75-56,5] desde el inicio de dupilumab. En 3 (37,5%) pacientes se optimizó la pauta a 300 mg cada 4 semanas por buen control clínico, manteniendo la respuesta. En 2 pacientes (25%) se suspendió el fármaco por ausencia de lesiones, sin recidiva tras una mediana de 134,5 [81,75-187,25] días de seguimiento. Ningún efecto adverso fue notificado en nuestro estudio.

El PA es una de las enfermedades ampollosas autoinmunes más frecuentes. Se caracteriza por la formación de ampollas subepidérmicas tras la unión de autoanticuerpos circulantes contra los antígenos BP 180 o BP 230 presentes en la membrana basal dermoepidérmica. El PA afecta típicamente a pacientes mayores de 70 años (la mediana de edad en nuestra serie fue de 78,5 años)¹. Numerosos fármacos se han asociado al desarrollo de PA, siendo los más frecuentes antidiabéticos orales del grupo gliptinas, como en nuestro caso. Recientemente se ha descrito un aumento de PA asociado a inmunoterapia con inhibidores de PD-1 o PDL-1, utilizados en dermatología para el tratamiento de cáncer cutáneo avanzado². En nuestra serie se notificó un caso desencadenado por cemiplimab (anti PD-1), pautado por un carcinoma epidermoide cutáneo localmente avanzado en dorso de mano no candidato a cirugía ni a radioterapia, con buen control tras el inicio de dupilumab sin precisar la suspensión de inmunoterapia. Actualmente las principales opciones de tratamiento se basan en la supresión inespecífica de la inflamación, siendo los corticoides tópicos y sistémicos la primera línea. Su empleo puede estar limitado por comorbilidades como diabetes mellitus, muy prevalente en personas de edad avanzada (en nuestra serie, presente en el 50% de los pacientes)³. En casos refractarios se pautan inmunosupresores clásicos como metotrexato, cuyo uso debe ajustarse a la función renal, aumentando la incidencia de insuficiencia renal en este grupo de edad (observándose en el 37,5% de nuestros pacientes)⁴. Recientemente se ha notificado en la patogenia del PA un aumento de las citocinas proinflamatorias de fenotipo Th2 como IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31, que pueden reclutar eosinófilos, otras células inflamatorias y promover la secreción de IgE⁵. Además, citocinas como IL-4 e IL-31 pueden sensibilizar los nervios periféricos provocando prurito. Dupilumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la

subunidad del receptor alfa de la IL-4 que inhibe la señalización de las interleucinas 4 y 13, inhibiendo así la respuesta inflamatoria, reduciendo el prurito y previniendo la progresión de la enfermedad⁶. La pauta habitual de dupilumab es de 300 mg cada 2 semanas, pudiendo administrar una dosis inicial de 600 mg. En nuestro estudio, el 75% de los pacientes recibieron 600 mg al inicio seguidos de 300 mg cada 2 semanas, pudiendo optimizar el tratamiento a 300 mg cada 4 semanas en el 37,5% de los casos, manteniendo la respuesta clínica. Se suspendió en el 25% de los pacientes por ausencia de lesiones, persistiendo remisión completa actualmente tras una mediana de 134,5 días de seguimiento. Actualmente dupilumab no está aprobado para el tratamiento del PA, pero se muestra como una alternativa con un gran perfil de seguridad y eficacia^{7,8,9}.

1. Abdat R, Waldman RA, de Bedout V, Czernik A, Mcleod M, King B, Gordon S, Ahmed R, Nichols A, Rothe M, Rosmarin D. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: A multicenter case series. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul;83(1):46-52. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.089. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179082.
2. Klepper, E. M., & Robinson, H. N. (2021). Dupilumab for the treatment of nivolumab-induced bullous pemphigoid: a case report and review of the literature. *Dermatology online journal*, 27(9), 10.5070/D327955136. <https://doi.org/10.5070/D327955136>
3. Seidman JS, Eichenfield DZ, Orme CM. Dupilumab for bullous pemphigoid with intractable pruritus. *Dermatol Online J*. 2019 Nov 15;25(11):13030/qt25q9w6r9. PMID: 32045153
4. Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, Tedbirt B, Antiga E, Bergman R, Böckle BC, Caproni M, Caux F, Chandran NS, Cianchini G, Daneshpazhooch M, De D, Didona D, Di Zenzo GM, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Goebeler M, Groves R, Günther C, Horvath B, Hertl M, Hofmann S, Ioannides D, Itzlinger-Monshi B, Jedličková J, Kowalewski C, Kridin K, Lim YL, Marinovic B, Marzano AV, Mascaro JM, Meijer JM, Murrell D, Patsatsi K, Pincelli C, Prost C, Rappersberger K, Sárdy M, Setterfield J, Shahid M, Sprecher E, Tasanen K, Uzun S, Vassileva S, Vestergaard K, Vorobyev A, Vujic I, Wang G, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Zillikens D, Schmidt E, Joly P. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Oct;36(10):1689-1704. doi: 10.1111/jdv.18220. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35766904.
5. Kaye A, Gordon SC, Deverapalli SC, Her MJ, Rosmarin D. Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2018 Oct 1;154(10):1225-1226. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.2526. PMID: 30140849.
6. Geller S. Interleukin 4 and interleukin 13 inhibition: A promising therapeutic approach in bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul;83(1):37-38. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.017. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179081.
7. Hu L, Huang R, Jiang F, You S, Wu Q. Concomitant use of dupilumab with glucocorticoid in bullous pemphigoid reduces disease severity: A preliminary

- study. *Immun Inflamm Dis*. 2023 Jul;11(7):e924. doi: 10.1002/iid3.924. PMID: 37506153; PMCID: PMC10367446.
8. Liang J, Abulikemu K, Maolidan, Hu F, Zhao J, Qiu Y, Wang Q, Sang Y, Hong Y, Kang X. Nine cases of refractory bullous pemphigoid treated with dupilumab and literature review. *Int Immunopharmacol*. 2023 Mar;116:109788. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109788. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36731156.
 9. Russo R, Capurro N, Cozzani E, Parodi A. Use of Dupilumab in Bullous Pemphigoid: Where Are We Now? *J Clin Med*. 2022 Jun 12;11(12):3367. doi: 10.3390/jcm11123367. PMID: 35743438; PMCID: PMC9224939

Journal Pre-proof

		n (%)
Sexo	Mujeres	4 (50%)
	Hombres	4 (50%)
Edad al diagnóstico	78,5 años [65,75-85,5]	
Comorbilidades	Diabetes mellitus	4 (50%)
	Dislipemia	5 (62,5%)
	HTA	4 (50%)
	Insuficiencia renal	3 (37,5%)
	Artritis reumatoide	1 (12,5%)
	CEC-LA irreseccable	1 (12,5%)
Desencadenantes	Desconocido	3 (37,5%)
	Gliptinas	3 (37,5%)
	Análogos GLP-1	1 (12,5%)
	Anti PD-1	1 (12,5%)
Tratamientos previos	Corticoides sistémicos (iv/orales)	8 (100%)
	Corticoides tópicos	8 (100%)
	Doxiciclina	8 (100%)
	Nicotinamida	8 (100%)
	Metotrexato	5 (62,5%)
	IgIV	1 (12,5%)
	Azatioprina	1 (12,5%)
Tiempo diagnóstico PA- inicio dupilumab	5,5 meses [2-11]	
Dosis inicial 600 mg		6 (75%)
Tiempo hasta remisión completa	44 días [41,75-56,5]	
Optimización 300 mg/4 semanas		3 (37,5%)
Suspensión		2 (25%)
Tiempo en remisión completa tras suspensión	134,5 días [81,75-187,25]	
Efectos adversos		0 (0%)

HTA: hipertensión arterial/ CEC-LA: carcinoma epidermoide cutáneo localmente avanzado/ PA: penfigoide ampollosa/ IgIV: inmunoglobulinas intravenosas

Tabla 1. Resultados de estudio monocéntrico con dupilumab en PA