

## CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

### Tratamiento del eccema crónico palmo-plantar con dupilumab: estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico

#### Dupilumab to Treat Chronic Palmoplantar Eczema: A Retrospective Multicenter Cohort Study

Sr. Director,

El eccema crónico de manos y/o pies (ECMP) es una afección cutánea crónica que puede tener un impacto significativo en la calidad de vida<sup>1</sup>. Actualmente, la alitretinoína es el único fármaco sistémico que cuenta con la autorización para esta indicación en la Unión Europea<sup>2</sup>. En los últimos años, el dupilumab, un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la interleucina-4 y la interleucina-13, ha demostrado su eficacia en el tratamiento de los pacientes con dermatitis atópica (DA), así como de sus distintos fenotipos o trastornos relacionados, como el prurigo nodular o el ECMP.

En este trabajo, describimos la experiencia en la práctica clínica del dupilumab en pacientes con ECMP. Se diseñó un estudio observacional retrospectivo multicéntrico donde se incluyeron los pacientes adultos diagnosticados de ECMP, con o sin lesiones de DA en otras regiones anatómicas, que se trataron con dupilumab. Se excluyeron los casos de sensibilización alérgica de relevancia presente responsables del eccema crónico del paciente. La respuesta al tratamiento se evaluó de forma objetiva (mejoría parcial si alcanzaban una mejoría de 75% o total si desaparecían las lesiones) y mediante *patient reported outcomes* (PRO) en cada visita clínica, empleándose la escala visual analógica (EVA) del prurito y la escala *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).

Se recogieron 11 pacientes, nueve (82%) mujeres y dos (18%) varones, con una mediana de edad de 40 años (rango 28-75). Sus características clínico-epidemiológicas se resumen en la [tabla 1](#). Cinco de los pacientes (45%) tenían antecedentes de DA de inicio en la infancia (dos) o en la edad adulta (tres). Un total de seis (54%) presentaban una afectación exclusiva de las palmas de las manos y/o de las plantas de los pies. La duración mediana de las lesiones en dichas localizaciones era de cuatro años (rango de seis meses a 20 años) y en dos de los pacientes se presentaba como un



**Figura 1** Eccema dishidrótico en plantas de los pies y pulpejos de los dedos con mejoría completa a los dos meses de tratamiento con dupilumab.

fenotipo de eccema dishidrótico, siendo en los nueve restantes hiperqueratósico. Cinco de los pacientes (45%) habían recibido tratamiento previo con retinoides orales, tres de ellos (27%) con metotrexato y dos (18%) con ciclosporina. Dos (18%) habían recibido tratamiento previo con fármacos aprobados para su uso en psoriasis como apremilast, brodalumab o ixekizumab. El DLQI mediano basal era de 16 (rango 13-28) y la mediana en la EVA del prurito fue de 9 (rango 8-10). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 68 semanas. Todos referían una mejoría de las lesiones en las primeras cuatro semanas de tratamiento y ocho de ellos (72%) consiguieron una mejoría completa de las lesiones en los primeros cuatro meses de tratamiento ([figs. 1 y 2](#)). La mediana en el DLQI a la semana 16 era de 2 (rango 0-16), reduciéndose en 78,3% con respecto al basal. Durante el seguimiento, un paciente fue intensificado cada 10 días ante una respuesta parcial y otro suspendió el tratamiento a las 16 semanas por ineficacia. El resto (80%) se mantuvo con el fármaco, uno de ellos desintensificado cada 21 días. Ninguno refirió efectos adversos.

La eficacia del dupilumab en la afectación palmo-plantar ha sido publicada en varias series de casos. Osterhaven et al. presentaron un estudio observacional prospectivo de 47 pacientes, 74,5% de ellos con un eccema crónico fisurado y 25,5% con un eccema vesiculoso tratados con dupilumab, de los cuales 60% mejoraron, 75% con respecto a su situación basal, sin observarse diferencias entre ambos subtipos clínicos. Además, la mejoría se observaba en las primeras

**Tabla 1** Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con eccema crónico de manos y/o pies tratados con dupilumab

Sexo, edad	Historia previa de atopía	Duración lesiones palmo-plantares	Distribución y fenotipo de las lesiones	Tratamientos previos	PRO basales	Respuesta a dupilumab
Mujer, 40 años	DA infancia Sensibilización alérgica a níquel y cobalto	10 años	Eccema hiperqueratósico plantar	Corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos Antihistamínicos Corticoides orales Alitretinoína Acitretina	DLQI 28 Prurito 10/10	Mejoría de 75% al mes, a los 2 meses prurito 2/10 y DLQI 7/30, intensificado cada 10 días
Mujer, 28 años	Sensibilización alérgica a níquel	10 años	Eccema hiperqueratósico en 30% de superficie de ambas manos y en 40% de superficie de ambos pies	Corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos Antihistamínicos Acitretina Metotrexato Apremilast Brodalumab Ciclosporina	DLQI 16 Prurito 9/10	Blanqueada al mes de tratamiento
Varón, 75 años	Sensibilización alérgica a mix fragancias I, tiomersal y bálsamo del Perú	10 años	Eccema hiperqueratósico palmas y plantas	Corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos Antihistamínicos Alitretinoína	DLQI 13 Prurito 8/10	Blanqueado a los 2 meses de tratamiento
Mujer, 67 años	NO	20 años	Eccema hiperqueratósico palmas y plantas, eccema dishidrótico en manos	Corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos Antihistamínicos Acitretina	DLQI 23 Prurito 9/10	Ligera mejoría de las fisuras, suspensión a las 16 semanas por ineficacia
Mujer, 33 años	Asma alérgico, sensibilización a ácaros del polvo y parietaria Rinitis perenne DA del adulto	6 meses	Eccema dishidrótico en plantas de los pies y manos	Corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos Corticoides orales	DLQI 19 Prurito 10/10	Blanqueada a los 2 meses de tratamiento (fig. 1)
Mujer, 36 años	Sensibilización alérgica a níquel	2 años	Eccema hiperqueratósico plantar, lesiones de eccema atópico en tronco piernas y brazos	Corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos Antihistamínicos Corticoides orales Metotrexato	DLQI 15 Prurito 9/10	Mejoría de 50% al mes, blanqueada a los 6 meses, desintensificada a cada 21 días (fig. 2)

Tabla 1 (continuación)

Sexo, edad	Historia previa de atopía	Duración lesiones palmo-plantares	Distribución y fenotipo de las lesiones	Tratamientos previos	PRO basales	Respuesta a dupilumab
Mujer, 32 años	DA infancia	2 años	Eccema hiperqueratósico palmar (y dorso) y flexural	Corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos Corticoides orales Metotrexato	Prurito/sueño: 10/10 DLQI 15	DLQI 1 en semana 4 DLQI 0 y EASI 0 en semana 16, 52 y 104
Mujer, 56 años	DA del adulto DAC a gomas con relevancia presente (enfermera)	3 años	Eccema hiperqueratósico palmar. Eccema subagudo en espalda y flexuras	Corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos Corticoides orales Ciclosporina	EASI 18 BSA 33% DLQI 19 Prurito/sueño: 10/8	DLQI 0 y prurito 2 en semana 4 DLQI 0 y prurito 1 en semana 16 Blanqueada desde semana 16
Varón, 71 años	DA del adulto DAC a perfumes (isoeugenol, <i>oil of cloves</i> )	7 años	Eccema hiperqueratósico de manos Eccema en tronco y extremidades	Corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos Corticoides orales	Prurito/sueño: 8/6 DLQI 15 EASI 21, BSA 25%	Prurito 0 en semana 4 Blanqueada desde semana 16, con DLQI 2
Mujer, 39 años	No	2 años	Eccema dishidrótico	Corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos Corticoides orales	DLQI 22 Prurito 10/10	Prurito 1 en semana 4 Blanqueada desde semana 16, con DLQI 0
Mujer, 53 años	No	4 años	Eccema hiperqueratósico de manos y pies	Corticoides tópicos y calcipotriol Acitretino Ixekizumab	DLQI 16 Prurito 9/10	Mejoría de 75% al mes, a los 2 meses sin lesiones, prurito 1/10 y DLQI 2/30,

BSA: área de superficie corporal; DA: dermatitis atópica; DAC: dermatitis alérgica de contacto; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; PRO: patient reported outcomes.



**Figura 2** Eccema hiperqueratósico de plantas de los pies con mejoría a los seis meses de tratamiento con dupilumab.

cuatro semanas de tratamiento y era considerable durante las primeras 16 semanas<sup>3</sup>, datos comparables a los que presentamos en nuestro estudio. El DLQI de nuestros pacientes se redujo casi 80%, datos similares a los que se publicaron en la serie holandesa (70%). Voorberg et al. publicaron los resultados del análisis prospectivo de 72 pacientes con ECMP con o sin DA en tratamiento con el dupilumab con un seguimiento de 52 semanas alcanzándose 75% en el índice de gravedad del eccema de manos (HECSI-75) y HECSI-90 en 87,1 y 62,9% respectivamente, observándose una mejoría clínica progresiva desde la semana 16 hasta la 52, y una mejoría de la calidad de vida<sup>4</sup>. Finalmente, Lee et al. compararon retrospectivamente la respuesta al dupilumab entre los pacientes con DA y afectación de manos (38/66) y los que solo tenían DA sin afectación de manos (28/66), concluyendo que no había diferencias significativas entre ambos subgrupos<sup>5</sup>. Recientemente, Olesen et al. han reportado su experiencia tratando 19 pacientes con un eccema crónico de manos, observando una mejoría en 73,7% de ellos<sup>6</sup>. Llama la atención en este último estudio el uso de fármacos biológicos aprobados para la psoriasis, como sucede en dos de los 11 pacientes de nuestra serie, poniendo de manifiesto el reto diagnóstico que supone un eccema hiperqueratósico de manos y/o pies sin ninguna otra lesión cutánea sugestiva de DA o psoriasis<sup>7</sup>.

La experiencia comunicada ha promovido la realización del ensayo clínico en fase 3 aleatorizado doble ciego LIBERTY-AD-HAFT NCT04417894 donde se está evaluando la eficacia y seguridad de dupilumab en adultos y adolescentes con ECMP. Se incluyeron 133 pacientes aleatorizados 1:1 a recibir dupilumab vs. placebo concluyéndose que dupilumab mejoraba los signos, síntomas y calidad de vida de los pacientes con eccema de manos y pies medido en *Investigator Global Assessment* (IGA) 0/1, mejoría de cuatro puntos o más del HECSI, del EVA del prurito o de la escala de calidad de vida<sup>8</sup>.

Como limitaciones de nuestro análisis destacamos el bajo número de tamaño muestral y la ausencia de algunos datos propios de un estudio retrospectivo, que hubiera dado una mayor robustez a los resultados. Por otra parte, no se midió el HECSI, así como tampoco otros PRO como el dolor, el escozor o escalas específicas de calidad de vida.

Como conclusión, en nuestra experiencia, los pacientes con un ECMP que mejoran tanto clínica como subjetivamente de forma precoz tras instaurarse el tratamiento con dupilumab. Es necesario un seguimiento más prolongado de los pacientes, así como un mayor número de casos que apoyen el uso de este fármaco para el tratamiento de estos.

## Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés para el desarrollo del artículo.

## Bibliografía

1. Thouvenin MD, Bacquey A, Nocera T, Rossi AB. Tolerability and efficacy of a medical device repairing emollient cream in adults with chronic hand dermatitis. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17:1158–64.
2. Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH, Andersen KE, Angelova-Fischer I, Arents BWM, et al. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2022;86:357–78.
3. Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol*. 2019;46:680–5, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.14982>.
4. Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. The long-term effect of dupilumab on chronic hand eczema in patients with moderate to severe atopic dermatitis-52 week results from the Dutch BioDay Registry. *Contact Dermatitis*. 2022;87:185–91.
5. Lee N, Chipalkatti N, Zancanaro P, Kachuk C, Dumont N, Rosmarin D. A Retrospective Review of Dupilumab for Hand Dermatitis. *Dermatology*. 2019;235:187–8.
6. Olesen CM, Yüksel YT, Zachariae C, Lund TT, Agner T, Petersen TS, et al. Treatment of chronic hand eczema with dupilumab-A retrospective follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:e557–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.18805>.
7. Al-Janabi A, Foulkes AC, Mason K, Smith CH, Griffiths CEM, Warren RB. Phenotypic switch to eczema in patients receiving biologics for plaque psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1440–8.
8. Simpson EL, Silverberg JI, Worm M, Honari G, Masuda K, Sygula E, et al. 408 Dupilumab Treatment in Patients With Atopic Hand and Foot Dermatitis: Results From a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Br J Dermatol*. 2023;188, <http://dx.doi.org/10.1093/bjd/ljad162.029>.

J. Magdaleno-Tapial<sup>a,\*</sup>, A. Torrijos Aguilar<sup>b</sup>, V. González-Delgado<sup>c</sup> y P. Hernández-Bel<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, Valencia, España

<sup>c</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jormagta@gmail.com](mailto:jormagta@gmail.com)

(J. Magdaleno-Tapial).