

CARTAS - TERAPIA

Reação paradoxal semelhante a morfeia após início de dupilumabe para prurigo nodular☆☆



Prezado Editor,

Morfeia localizada, ou esclerodermia localizada, é doença autoimune do tecido conjuntivo caracterizada por inflamação e esclerose da pele e, às vezes, de tecidos mais profundos. A fisiopatologia não é totalmente compreendida; é doença provavelmente multifatorial, envolvendo interações entre fatores genéticos, infecções, medicamentos e alterações da via imunológica que promovem fibrose.¹

Paciente do sexo masculino, de 68 anos, com histórico de hemangioma epitelióide na ulna proximal direita, apresentou pápulas e placas eritematovioláceas, escoriadas e pruriginosas (fig. 1). A histopatologia revelou erosão epidérmica focal acompanhada de hiperplasia epidérmica acentuada, hipergranulose e espongiose, juntamente com infiltrado linfocitário perivascular e intersticial na derme superficial; achados consistentes com prurigo nodular (fig. 2). O tratamento com dupilumabe foi iniciado com dose inicial de 600 mg, seguida de 300 mg administrados a cada duas semanas. Após seis meses de tratamento, surgiram lesões cutâneas dolorosas no cotovelo e tronco direitos. O exame físico revelou placa endurecida, acastanhada e brilhante, estendendo-se da parte média do braço até o terço distal do antebraço no membro superior direito, bem como várias placas ovais em ambos os flancos do tronco (fig. 3). O hemograma do paciente era normal, sem eosinofilia, e os estudos de autoimunidade e sorologia não mostraram anormalidades.

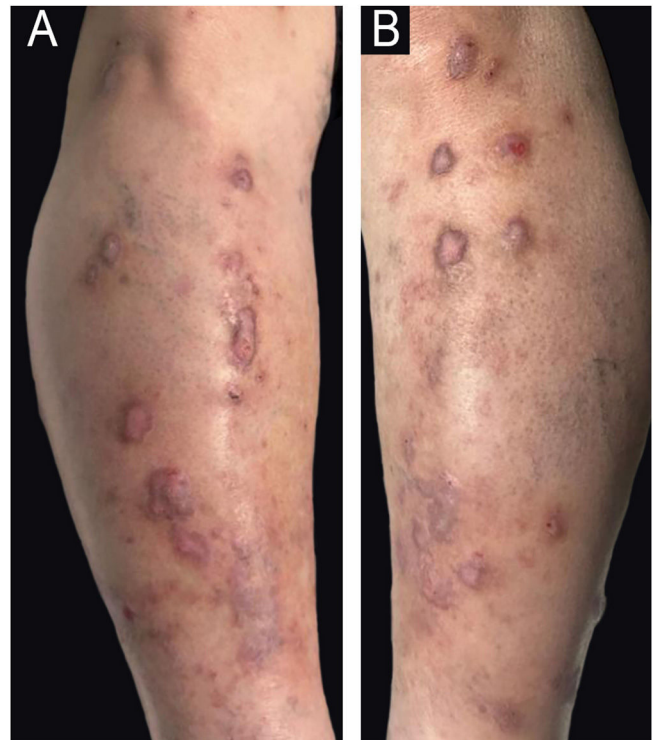


Figura 1 (A, B). Pápulas e placas eritematovioláceas escoriadas na região pré-tibial bilateral.

A histopatologia da lesão no tronco mostrou alterações dérmicas, incluindo edema, ectasia vascular e esclerose progressiva, estendendo-se para o tecido subcutâneo (fig. 4). Além disso, foi observado infiltrado inflamatório predominantemente linfo-histiocitário, juntamente com envolvimento perivascular e intersticial. A imuno-histoquímica para CD34 revelou perda de células dendríticas dérmicas (fig. 4).

O dupilumabe foi descontinuado e o tratamento com metotrexato semanal (15 mg), prednisona oral (regime de redução gradual) e clobetasol tópico (uma vez ao dia) foi iniciado, resultando em melhora progressiva das lesões.

A morfeia é doença multifatorial do tecido conjuntivo. Acredita-se que envolva dois estágios de fisiopatologia: um estágio inflamatório inicial mediado pelos eixos Th1 e Th17, seguido por um estágio fibrótico mediado pelo eixo Th2.¹ A resposta ao Th2 tem sido implicada no desenvolvimento de doenças fibróticas, promovendo a proliferação de fibroblas-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501193>

☆ Como citar este artigo: González-Fernández J, Ara-Martín M, García-González S, Martínez-Cisneros SP, García-García M, de la Fuente-Meira S. Paradoxical morphea-like reaction after initiation of dupilumab for nodular prurigo. An Bras Dermatol. 2025;100:501193.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e Departamento de Anatomia Patológica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Espanha.

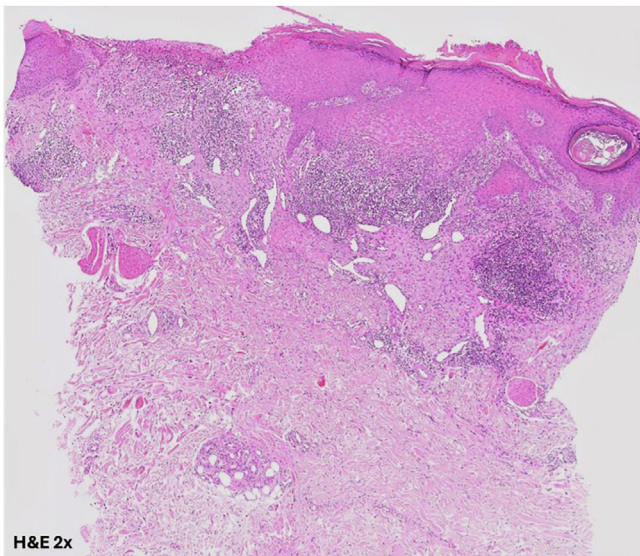


Figura 2 Em visão de pequeno aumento, a biópsia de pele mostra epiderme com acantose e escoriação focal (Hematoxilina & eosina, 2 ×).

tos e a produção de colágeno, sugerindo que o bloqueio do eixo IL-4/IL-13 pode prevenir a fibrose. O dupilumabe, anticorpo monoclonal direcionado à subunidade α do receptor da interleucina-4 (IL-4R α), bloqueia a sinalização de IL-4 e IL-13 e tem sido proposto como tratamento potencial para esclerodermia localizada.² Embora apenas quatro casos de morfea e esclerose localizada associados ao dupilumabe

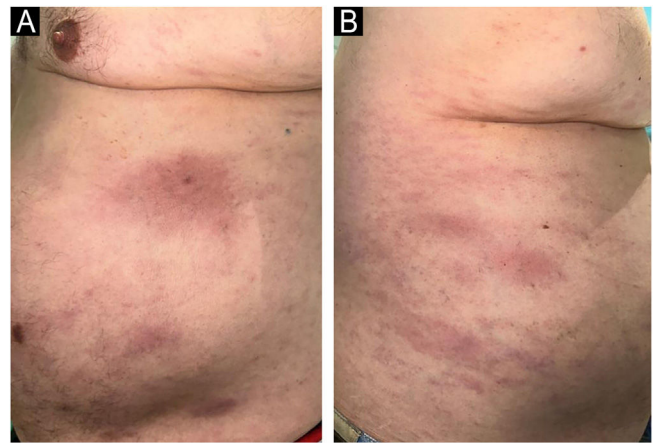


Figura 3 (A, B). Placas de morfea no paciente. Placas ovais eritematovioláceas nos flancos.

tenham sido relatados na literatura até o momento ([tabela 1](#)), numerosos casos de dermatite psoriasiforme mediada pelas vias Th1 e Th17 foram relatados após o início da terapia com dupilumabe.^{1,3-5} No presente caso, isso pode ser atribuído à inibição da IL-4, que pode promover a superprodução da variante IL-4 δ 2. Essa variante da IL-4 aumenta os níveis de IFN- γ e TNF- α , ativando a via Th1 e a inflamação, facilitando, em última análise, a deposição de colágeno na matriz extracelular.³

As células dendríticas dérmicas CD34 + geralmente estão distribuídas por toda a derme reticular, e acredita-se que desempenhem papéis na cicatrização de feridas e na

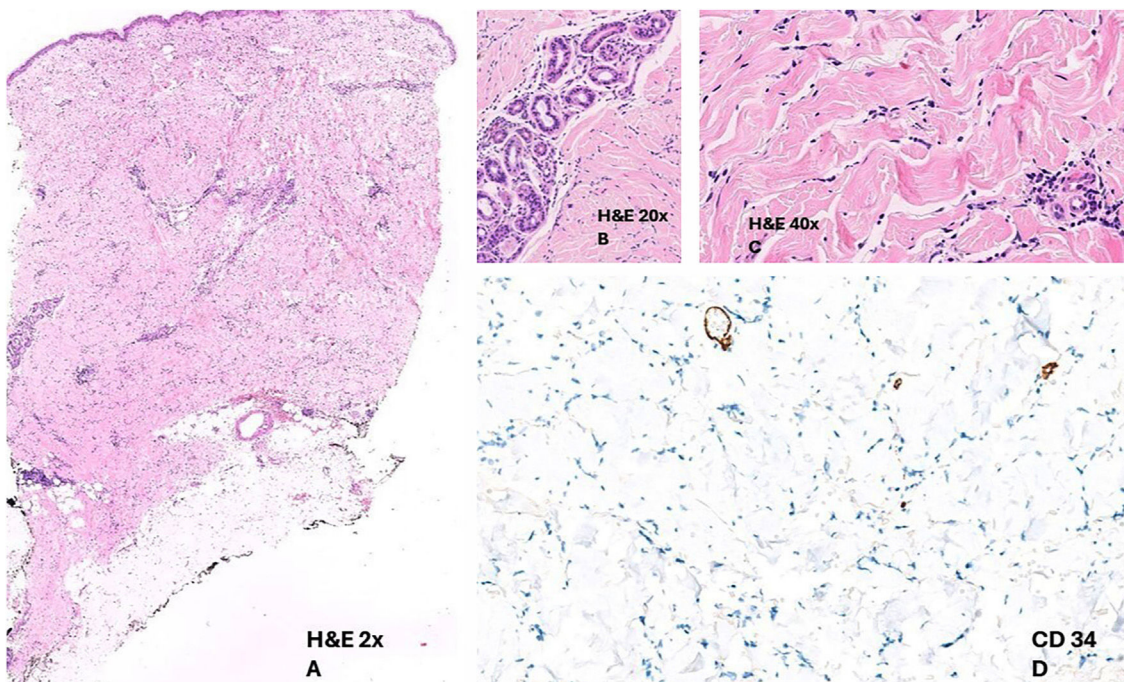


Figura 4 (A) Epiderme preservada e presença de infiltrado inflamatório perivascular na derme (Hematoxilina & eosina, 2 ×). (B-C) Glândulas écrinas sem estroma adiposo, juntamente com colágeno denso. O infiltrado perivascular consiste predominantemente em elementos linfo-histiocitários com plasmócitos ocasionais. Este infiltrado também é observado no interstício nesta ampliação (Hematoxilina & eosina, 20 × e 40 ×). (D) A coloração CD34 mostra perda de células dendríticas dérmicas normalmente presentes na pele saudável (Imuno-histoquímica CD34).

Tabela 1 Características demográficas e clínicas dos casos de morfeia após o início do dupilumabe

Paciente	Idade	Sexo	Condição subjacente	Período de latência	Apresentação clínica	Tratamento
1	10 anos	Feminino	Dermatite atópica	34 semanas após o início	Placa no tornozelo e no pé	Descontinuação do dupilumabe. Início do metotrexato e prednisona oral.
2	14 anos	Masculino	Dermatite atópica	5 meses após o início	Placa linear no couro cabeludo	Descontinuação do dupilumabe. Início de corticosteroides tópicos; após falha, metotrexato e metilprednisolona intravenosa.
3	20 anos	Feminino	Dermatite atópica	8 meses após o início	Múltiplas placas nas extremidades superiores e inferiores	Descontinuação de dupilumabe. Início de micofenolato de mofetil.
4	67 anos	Feminino	Asma e rinite crônica	5 dias após o início	Lesões múltiplas no tronco	Continuou com dupilumabe. Resolução uma semana após a segunda injeção.

manutenção da arquitetura dérmica.⁶ A perda da expressão de CD34 ajudou a diferenciar a morfeia de outras dermatoses com infiltrados linfo-histiocitários na derme e é um fenômeno observado em distúrbios que envolvem degeneração do colágeno, como a morfeia.^{7,8} A expressão de CD34 na derme é inversamente proporcional à extensão da morfeia; portanto, em um caso como o aqui apresentado, em que a expressão de CD34 foi perdida, há maior probabilidade de envolvimento de tecidos profundos. Essa sobreposição entre morfeia profunda e fasciíte eosinofílica foi observada.⁶ Dada a ausência de eosinófilos dérmicos e hemograma normal, o diagnóstico de morfeia foi estabelecido. Metotrexato e corticosteroides foram escolhidos para o tratamento em virtude de sua eficácia tanto no prurigo nodular quanto na morfeia.

Apresentamos um caso de morfeia generalizada após o início do dupilumabe para prurigo nodular. O bloqueio de IL-4 e IL-13 representa alvo potencial para o tratamento de distúrbios escleróticos; entretanto, esse bloqueio pode interromper os mecanismos de cicatrização, favorecendo a deposição de colágeno e aumentando o tecido cicatricial por meio da desregulação das vias de sinalização Th1/Th2.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

José González Fernández: elaboração, redação e supervisão do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Mariano Ara Martín: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica do caso; revisão do manuscrito.

Sergio García González: Elaboração e redação do manuscrito; participação na orientação do caso.

Sara Pilar Martínez Cisneros: Concepção e planejamento do estudo; revisão da literatura.

Mar García García: Revisão da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Sonia de la Fuente Meira: Elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito; decisão final sobre a condução diagnóstica e terapêutica do caso.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Referências

- Wang S, Berry CT, Treat JR, Jen M. Morphea after initiation of dupilumab in two pediatric atopic dermatitis patients. *Pediatr Dermatol.* 2023;40:540–3.
- Nguyen JK, Austin E, Huang A, Mamalis A, Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch Dermatol Res.* 2020;312:81–92.
- Kassamali B, Elman SA, Sheets AR, LaChance AH, Merola JF. A case of paradoxical fibrosis and development of morphea in a patient on dupilumab. *JAAD Case Rep.* 2021;17:7–8.
- Falcinelli F, Giorli A, Biagini C, Romano A, Sorrentino E, Defraia C, et al. A case of transient paradoxical early morphea-like eruption after the first injection of dupilumab in a patient with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ital J Dermatol Venerol.* 2023;158:495–7.
- Su Z, Zeng YP. Dupilumab-Associated Psoriasis and Psoriasisiform manifestations: A scoping review. *Dermatology.* 2023;239:646–57.
- Lee JS, Park HS, Yoon HS, Chung JH, Cho S. CD34 stromal expression is inversely proportional to smooth muscle actin expression and extent of morphea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:2208–16.

7. Onajin O, Wieland CN, Peters MS, Lohse CM, Lehman JS. Clinicopathologic and immunophenotypic features of eosinophilic fasciitis and morphea profunda: A comparative study of 27 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:121–8.
8. Daruishi M, Zidan A, Greenblatt DT, Stefanato CM. Loss of CD34 expression within an interstitial dermal lymphoid cell infiltrate is a helpful clue to the diagnosis of morphea. *Dermatopathology (Basel)*. 2023;10:70–4.

José González Fernández  ^{a,b,c,*},
Mariano Ara Martín  ^{a,b,c}, Sergio García González  ^{a,b,c},
Sara Pilar Martínez Cisneros  ^{a,b,c},
Mar García García  ^{b,c,d}
e Sonia de la Fuente Meira  ^{a,b,c}

^a *Departamento de Dermatología, Lozano Blesa University Clinical Hospital, Zaragoza, Espanha*

^b *Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Zaragoza, Espanha*
^c *Faculdade de Medicina, University of Zaragoza, Zaragoza, Espanha*
^d *Departamento de Patología, Lozano Blesa University Clinical Hospital, Zaragoza, Espanha*

*Autor para correspondência.

E-mail: jgonzalezfe@salud.aragon.es (J.G. Fernández).

Recebido em 2 de dezembro de 2024; aceito em 23 de janeiro de 2025