

CARTAS - CASO CLÍNICO

Reação liquenoide paradoxal durante tratamento com dupilumabe – Relato de caso e revisão de literatura☆☆



Prezado Editor,

Reações paradoxais (RPs) são definidas como o surgimento de novos distúrbios imunomediados ou a exacerbação de distúrbios imunomediados existentes após o início de terapias biológicas alvo.^{1,2} O dupilumabe, um inibidor da IL-4R α , é eficaz para dermatite atópica (DA), mas pode desencadear RP. Enquanto as dermatites paradoxais psoriasiformes e de cabeça e pescoço são comuns, as reações liquenoides permanecem raras.² O presente caso descreve reação liquenoide paradoxal induzida por dupilumabe com eritrodermia e apresenta revisão da literatura existente para identificar padrões clínicos.

Paciente do sexo masculino, de 64 anos, apresentava DA refratária e desenvolveu eritrodermia quatro meses após o início da terapia com dupilumabe. O paciente relatou melhora do prurido e das lesões após a primeira dose de dupilumabe (600 mg). No entanto, começou a desenvolver manchas eritematoescamosas e pruriginosas desde a segunda dose de dupilumabe (300 mg em semanas alternadas), que progrediram gradualmente para eritrodermia e hiperpigmentação. O exame físico revelou eritema difuso, descamação e pápulas violáceas simétricas no dorso das mãos (fig. 1A–C). A histopatologia demonstrou dermatite liquenoide, com paraceratose, queratinócitos necróticos e infiltrado dérmico em faixa de linfócitos e histiócitos (fig. 2A–C). A imuno-histoquímica (IHQ) confirmou a presença de células T (fig. 3A–B; CD4 e CD8; razão CD4/CD8 de 3:2) e proliferação histiocitária (fig. 3C; CD68). A imunomarcagem também confirmou a expressão de CD3, CD5 e CD7, enquanto mostrou negatividade para CD20, perforina e granzima B. Poucas células foram positivas para Lange-

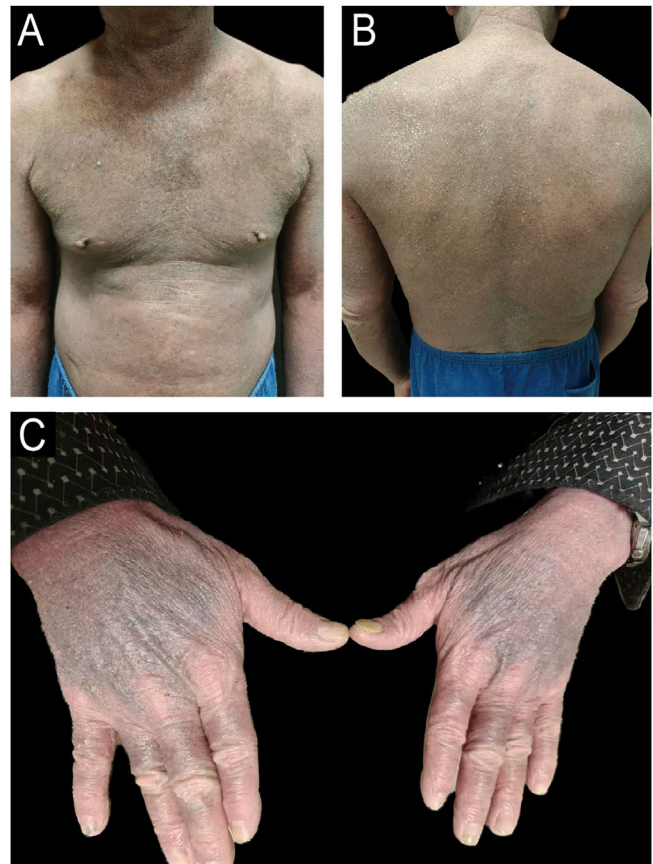


Figura 1 (A–B) O paciente apresentou-se ao hospital com eritema generalizado, hiperpigmentação e descamação por todo o corpo. (C) Pápulas violáceas simétricas, de topo plano, foram observadas no dorso das mãos.

rina. O dupilumabe foi descontinuado após a quinta dose. O tratamento com metilprednisolona oral, upadacitinibe, anti-histamínicos e esteroides tópicos levou à resolução do eritema em três semanas, embora a hiperpigmentação persistisse. No seguimento de três meses, não houve surtos da doença e o prurido permaneceu controlado. Medicações concomitantes (betaistina, cetirizina) foram usadas em longo prazo sem efeitos adversos prévios, corroborando o dupilumabe como o provável gatilho. Este caso destaca a reação liquenoide induzida por dupilumabe manifestando-se como

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501192>

☆ Como citar este artigo: Huang F, Tong Z, Zeng X, Chen J, Zou Y, Ji C. Paradoxical lichenoid reaction during dupilumab treatment- Case report and literature review. An Bras Dermatol. 2025;100:501192.

☆☆ Trabalho realizado no First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, China.

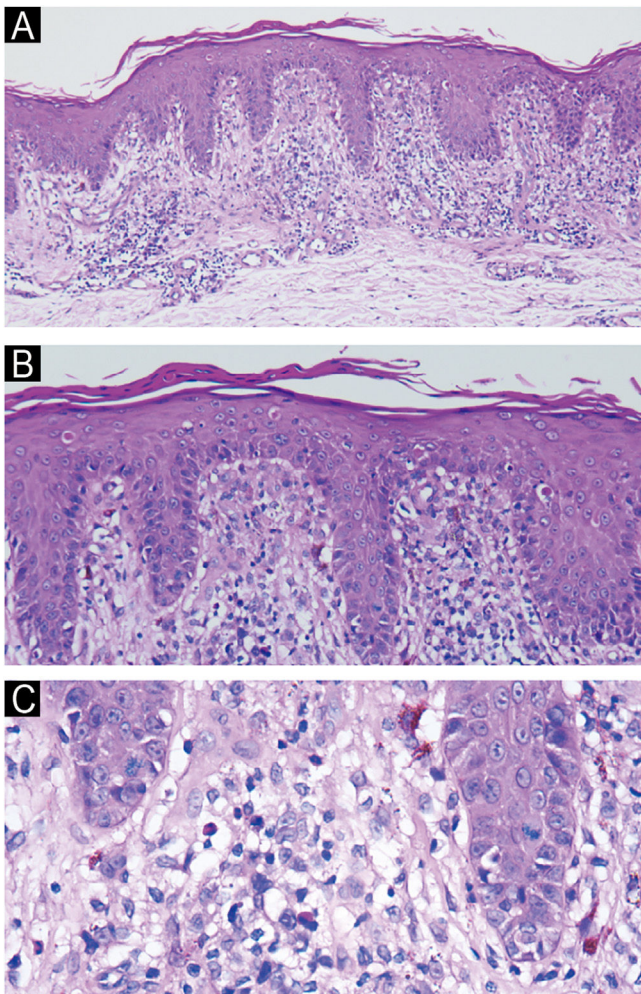


Figura 2 A histopatologia revelou paraceratose, acantose, queratinócitos necróticos dispersos e alteração vacuolar basilar. Um infiltrado em faixa de linfócitos, histiócitos, melanófagos, eosinófilos e neutrófilos estava presente na junção dermoepi-dérmica. (A, Hematoxilina & eosina, 10 × ; B, Hematoxilina & eosina, 20 × ; C, Hematoxilina & eosina, 40 ×).

eritrodermia, necessitando de confirmação histopatológica para intervenção oportuna.

Uma revisão de sete casos relatados de reações liquenoides associadas ao dupilumabe foi realizada (tabela 1).³⁻⁷ Os pacientes predominantemente afetados eram do sexo feminino (71,4%, 5/7) com média de idade de 45,3 anos, todos diagnosticados com DA. A latência mediana do início do dupilumabe até as reações liquenoides foi de 29,7 semanas. Clinicamente, 85,7% (6/7) apresentaram líquen plano (LP) como pápulas ou placas violáceas, enquanto 28,6% (2/7) desenvolveram eritrodermia. As lesões envolveram principalmente as mãos e extremidades (85,7%) e o tronco (57,1%), com envolvimento da mucosa oral em 28,6%. A histopatologia categorizou as reações liquenoides em três subtipos: tipo LP clássico (33%), tipo erupção liquenoide por medicamentos (LDE; 33%) e tipo reação granulomatosa liquenoide (LGR; 33%), esta última caracterizada por inflamação granulomatosa com eosinófilos e histiócitos. Os achados histopatológicos neste caso são consistentes com o tipo LDE, caracterizado por dermatite liquenoide de inter-

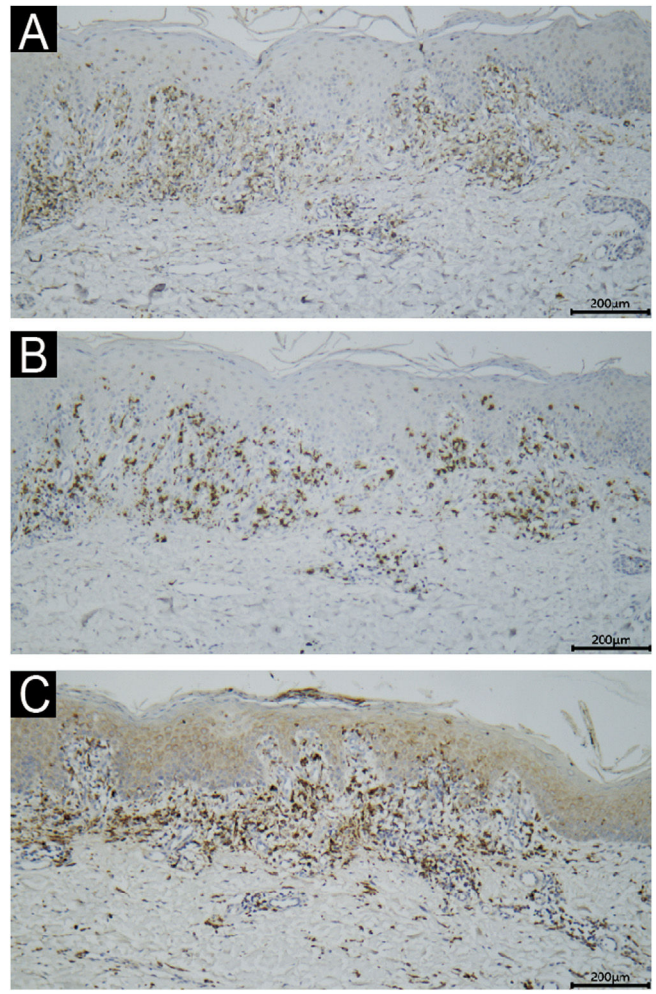


Figura 3 A imuno-histoquímica demonstrou que os linfócitos apresentavam coloração positiva para CD4 (A, 10 ×) e CD8 (B, 10 ×), com relação CD4/CD8 de aproximadamente 3:2. Os histiócitos apresentaram coloração positiva para CD68 (C, 10 ×).

face acompanhada de paraceratose e infiltração mista de linfócitos, histiócitos e eosinófilos. O tratamento universalmente incluiu a descontinuação do dupilumabe (85,7%), com o uso de terapias sistêmicas como glicocorticoides (57,1%), inibidores de JAK (28,6%) e ciclosporina ou metotrexato (14,3%). A resolução ocorreu em mediana de 15,8 semanas após o tratamento. Notavelmente, dois casos apresentaram hiperpigmentação pós-inflamatória persistente.⁴ Esses achados ressaltam a variabilidade nas reações liquenoides induzidas por dupilumabe, enfatizando a necessidade de reconhecimento precoce através de biopsia e estratégias imunomoduladoras personalizadas.

Este caso destaca a reação liquenoide induzida por dupilumabe que se apresenta como eritrodermia. O paciente foi inicialmente diagnosticado erroneamente como exacerbação da DA, levando à administração contínua de dupilumabe, o que agravou ainda mais os sintomas. No entanto, o exame histológico subsequente confirmou o diagnóstico de reação liquenoide paradoxal, propiciando o tratamento adequado e a subsequente remissão da doença. A histopatologia e a IHQ revelaram infiltração de células T CD8+ e proliferação histiocitária, alinhando-se com a

Tabela 1 Casos de reações liquenoides associadas à terapia com dupilumabe

Autor (ano)	Idade/ Sexo	Doença primária	Período de Latência	Manifestações clínicas	Padrões de distribuição	Histopatologia	Diagnóstico	Tratamento para a reação liquenoide	Tempo de resolução	Resposta ao tratamento
Tae-Eun et al. (2021) ³	44, M	DA	4 meses	Pápulas e placas eritematosas a violáceas, localizadas e achatadas	Dorso de ambas as mãos	Tipo LP	Erupção liquenoide	Suspensão de dupilumabe e ciclosporina	Três meses após a cessação do dupilumabe	Resposta parcial
Laura et al. (2022) ⁴	23, F	DA	11 meses	Pápulas violáceas de topo plano	Pulsos, dedos, parede abdominal, coxas, pernas e mucosa oral	Tipo LP	Líquen plano induzido por medicamentos	Suspensão do dupilumabe e dos glicocorticosteroides sistêmicos	Quatro meses após a cessação do dupilumabe	Melhora acentuada com hiperpigmentação
Mark et al. (2022) ⁵	18, F	DA	14 meses	Placas eritematosas com escamas	Peito e abdome	Tipo LDE	Erupção liquenoide	Interrupção do dupilumabe e upadacitinibe	ND	ND
Luca et al. (2022) ⁶	60s, F	DA	Mais de um ano	Lesões papulares, poligonais, confluentes e com muito prurido	Extremidades superiores e inferiores	ND	Líquen rubro plano	Continuação de dupilumabe, glicocorticosteroides sistêmicos e glicocorticosteroides tópicos	Quatro meses após o tratamento	Resolução completa com liquenificação residual e xerose
Zahra et al. (2023) ⁷	72, F	DA	1) 15 meses; 2) 24 meses; 3) 28 meses	1) Mucosite liquenoide erosiva; 2) Placas violáceas e endurecidas; 3) Eritrodermia	1) Mucosa oral; 2) Disseminada; 3) Disseminada, incluindo mãos	Tipo LGR	Reações medicamentosas granulomatosas liquenoides	1) Continuação de dupilumabe, glicocorticosteroides sistêmicos e alitretinoína; 2) Continuação de dupilumabe, glicocorticosteroides sistêmicos e glicocorticosteroides tópicos; 3) Acitretina sem melhora, metotrexato e interrupção de dupilumabe	Seis meses após a interrupção do dupilumabe	Desaparecimento completo das lesões

Tabela 1 (Continuação)

Autor (ano)	Idade/ Sexo	Doença primária	Período de Latência	Manifestações clínicas	Padrões de distribuição	Histopatologia	Diagnóstico	Tratamento para a reação liquenoide	Tempo de resolução	Resposta ao tratamento
Presente caso	51, F	DA	15 meses	Placas eritematosas e endurecidas com liquenificação e fissuras	Predominantemente as mãos	Tipo LGR	Reações medicamentosas granulomatosas liquenoides	Interrupção de dupilumabe e metotrexato	Um período de meses após a interrupção do dupilumabe	Desaparecimento completo das lesões
	64, M	DA	2 semanas	Placas eritematosas escamosas pruriginosas que progridem para eritrodermia; e pápulas violáceas	Disseminada e dorso de ambas as mãos	Tipo LDE	Reação granulomatosa liquenoide	Interrupção de dupilumabe, glicocorticosteroides sistêmicos, anti-histamínicos, esteroides tópicos e upadacitinibe	11 semanas após a interrupção do dupilumabe	Resolução completa com hiperpigmentação

F, feminino; M, masculino; DA, dermatite atópica; LP, líquen plano; LDE, erupção liquenoide por medicamentos; LGR, reação granulomatosa liquenoide; ND, não disponível.

reação de hipersensibilidade tardia.⁸ A ausência de perforina e granzima-B sugere vias alternativas além da atividade das células T citotóxicas, possivelmente envolvendo desequilíbrio Th1/Th2. A regulação negativa da resposta Th2 característica da DA poderia promover uma resposta Th1, aumentando a atividade das células Th1 e a produção de IFN- γ em virtude do antagonismo da IL-4.³

Esses achados enfatizam a necessidade de maior vigilância em relação às reações paradoxais durante terapias biológicas. Além disso, a DA está associada a maior risco de linfoma cutâneo de células T (LCCT), que também pode mimetizar lesões cutâneas eczematosas ou eritrodermia, exigindo biópsia de pele para um diagnóstico preciso.⁹ Clinicamente, placas violáceas ou eritrodermia súbita em pacientes tratados com dupilumabe justificam biópsia imediata para diferenciar outras condições, incluindo reação liquenoide e LCCT, da exacerbação da DA. A administração contínua de dupilumabe em casos diagnosticados incorretamente pode acarretar em agravamento dos sintomas, como observado aqui. A descontinuação do dupilumabe, combinada com esteroides sistêmicos ou inibidores de JAK (p. ex., upadacitinibe), resultou em remissão rápida neste e em casos anteriores, embora a hiperpigmentação pós-inflamatória possa persistir. Embora os inibidores de JAK sejam promissores no tratamento de RP, mais pesquisas são necessárias para elucidar mecanismos moleculares precisos e otimizar estratégias terapêuticas.¹⁰

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Fuchen Huang: Concepção e planejamento do estudo; coleta de dados ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; aquisição, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Zequan Tong: Análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante.

Xueting Zeng: Análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante.

Jiawen Chen: Análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante.

Ying Zou: Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante.

Chao Ji: Participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvio Alencar Marques.

Referências

1. Miyagawa F. Pathogenesis of paradoxical reactions associated with targeted biologic agents for inflammatory skin diseases. *Biomedicines*. 2022;10:1485.
2. Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, Damsky W. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: A systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:1080–91.
3. Kim TE, Shin MK. De novo case of lichenoid eruption following dupilumab treatment. *JAAD Case Rep*. 2021;13:71.
4. Kern L, Kleinheinrich L, Feldmann R, Sator P, Stella A, Breier F. Dupilumab-induced lichen planus: a case with oral and cutaneous eruptions. *Case Rep Dermatol*. 2022;14:356–61.
5. Derbyshire M, Beatty C, Marks K, Kazlouskaya V. Lichenoid eruption during treatment of atopic dermatitis with dupilumab. *Int J Dermatol*. 2023;62:1202–3.
6. Mastorino L, Ortoncelli M, Giura MT, Avallone G, Viola R, Quagliano P, et al. Lichen ruber planus arising during dupilumab treatment for atopic dermatitis. *Ital J Dermatol Venerol*. 2022;157:449–50.
7. Rehan Z, Pratt MD, Teo I, Petkiewicz S, Ayroud Y, Evans J, et al. Lichenoid-granulomatous drug reactions to dupilumab: a report of 2 cases. *JAAD Case Rep*. 2023;33:13.
8. Braswell DS, Hakeem A, Walker A, Sokumbi O, Kapil J, Motaparthi K. Lichenoid granulomatous dermatitis revisited: a retrospective case series. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:1157–64.
9. Wan J, Shin DB, Syed MN, Abuabara K, Lemeshow AR, Fuxench ZCC, et al. Malignancy risk in patients with atopic dermatitis: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2023;189:53–61. Erratum in: *Br J Dermatol*. 2024;190:e49.
10. Zhang Y, Jiang G. Application of JAK inhibitors in paradoxical reaction through immune-related dermatoses. *Front Immunol*. 2024;15:1341632.

Fuchen Huang  ^{a,b,c}, Zequan Tong  ^{a,b,c},
Xueting Zeng  ^{a,b,c}, Jiawen Chen  ^{a,b,c},
Ying Zou  ^{a,b,c} e Chao Ji  ^{a,b,c,*}

^a Departamento de Dermatologia, First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, China

^b Fujian Dermatology and Venereology Research Institute, First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, China

^c Key Laboratory of skin cancer, Fujian higher education institutions, Fuzhou, Fujian, China

* Autor para correspondência.

E-mail: jichaofy@fjmu.edu.cn (C. Ji).

Recebido em 12 de março de 2025; aceito em 20 de abril de 2025