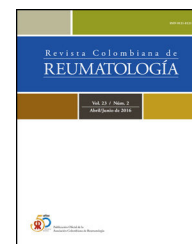




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Informe de caso

Inhibidor janus kinasa como opción terapéutica en alopecia areata. Reporte de caso

Lina María Saldarriaga Rivera^{a,*}, Christian David Marín Giraldo^{b,c}
y Fabián Andrés Hernández Velasco^{b,d}

^a Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

^c Hospital Universitario San Jorge, Pereira, Colombia

^d Liga Contra el Cáncer, Seccional Risaralda, Pereira, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de septiembre de 2020

Aceptado el 7 de mayo de 2021

On-line el 14 de agosto de 2021

Palabras clave:

Alopecia areata

Tofacitinib

Janus kinasa

R E S U M E N

La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune que genera pérdida no cicatrizal de cabello con diferentes grados de afectación, incluyendo la pérdida total de los tallos pilosos. A pesar de ser una entidad benigna, tiene un gran impacto en el ámbito emocional y psicosocial de los pacientes. En la actualidad, se dispone de una amplia variedad de tratamientos tanto tópicos como orales. Se presenta el caso de una paciente de 24 años, con alopecia areata recurrente severa, sin respuesta a múltiples tratamientos previamente prescritos, en quien se descartó una causa secundaria y se confirmó diagnóstico histológico con biopsia. Se inició tratamiento con tofacitinib, un inhibidor de la JAK, con una excelente respuesta clínica al mes de iniciado el tratamiento.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Janus kinase inhibitor as a therapeutic option in alopecia areata. Case report

A B S T R A C T

Alopecia areata (AA) is an autoimmune disease that generates non-scar loss of hair with varying degrees of involvement, including total loss of hair follicles. Despite being a benign entity, it has a great impact on the emotional and psychosocial life of patients. A wide variety of topical and oral treatments are currently available. We present the case of a

Keywords:

Alopecia areata

Tofacitinib

Janus kinase

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vasculitisreumato@gmail.com (L.M. Saldarriaga Rivera).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.05.016>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

24-year-old patient with severe recurrent alopecia areata without response to multiple previous treatments, in which a secondary cause was ruled out and the histological diagnosis was confirmed with biopsy. Treatment with tofacitinib, a JAK inhibitor, was started, showing an excellent clinical response after one month of treatment.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune que genera una pérdida no cicatrizal de cabello, puede comprender desde la afectación de áreas circunscritas de cabello (alopecia en parches), la pérdida total en la piel cabelluda (alopecia totalis), hasta la pérdida total de tallos pilosos terminales (alopecia universalis). Afecta del 1 al 2% de la población mundial, con igual predilección por hombres o mujeres¹. Se considera que tiene una etiología multifactorial y se ha reportado su asociación con múltiples entidades mediadas por inflamación, como el liquen plano, la esclerosis sistémica, el vitíligo, la dermatitis atópica, la rinitis alérgica, la colitis ulcerativa, la tiroiditis de Hashimoto y el lupus eritematoso sistémico, entre otras²⁻⁴, y con trastornos psiquiátricos, principalmente del estado de ánimo y ansiedad⁵.

Aunque se considera una entidad benigna, puede tener un alto impacto emocional y en la esfera psicosocial⁶. El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad; en la actualidad se cuenta con múltiples ayudas farmacológicas como corticosteroides tópicos, orales o intralesionales, minoxidil tópico y, en casos más severos, inmunoterapia tópica o inhibidores de la cinasa Janus (JAK) como el tofacitinib, el ruxolitinib y el baricitinib⁷. Se presenta el caso de una paciente con AA severa tratada con tofacitinib, quien mostró una notable mejoría en el primer mes de tratamiento.

Presentación del caso

Paciente femenina, de 24 años, quien se presenta a la consulta de reumatología con cuadro clínico de cuatro años de zonas alopécicas mal definidas que se extienden por todo el cuero cabelludo, recurrentes, manejadas con múltiples tratamientos que incluyen minoxidil loción 5%, clobetasol loción 0,05%, corticoides orales a dosis variables entre 5 y 20 mg/día, corticoides intralesionales durante dos años, finasterida 1 mg/día y crioterapia tres sesiones, sin mejoría y con rápida progresión hasta comprometer la totalidad del cuero cabelludo (fig. 1a y b). La piel subyacente era lisa, sin cambios de color o consistencia ni cicatrices; no había compromiso de cejas ni del resto de los tallos pilosos corporales. A la revisión por sistemas, la paciente manifestó episodios de inyección conjuntival con epífora, poliartralgias sin sinovitis, debilidad muscular, parestesias en manos y pies, e insomnio de conciliación; negó úlceras orales, fenómeno de Raynaud, síntomas gastrointestinales, urinarios o lesiones en piel.

No había antecedentes familiares de AA ni enfermedades reumatológicas. Durante el examen físico de la consulta se

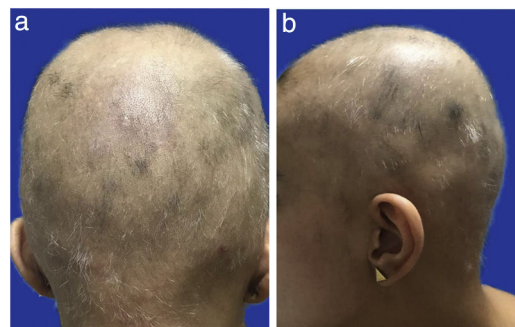


Figura 1 – a) Alopecia areata al inicio de tratamiento. Posterior. b) Alopecia areata al inicio de tratamiento. Perfil.

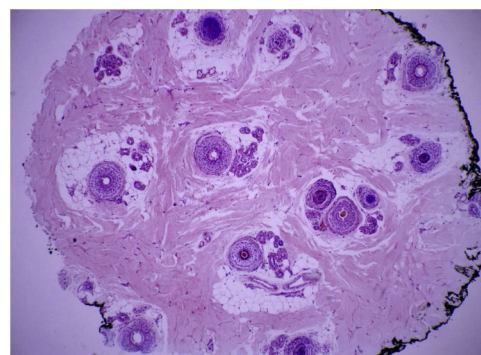


Figura 2 – Panorámica: disminución en el conteo de folículos terminales. Infiltrados inflamatorios linfoides alrededor del segmento inferior de los folículos pilosos. 4x.

observaron zonas alopécicas mal definidas que se extendían por todo el cuero cabelludo, no se documentó compromiso ungular, debilidad muscular, compromiso ocular, otorrinolaringológico, déficit neurológico ni otros hallazgos. Los exámenes de laboratorio, que incluyeron hemograma, transaminasas, glucemia, uroanálisis, proteína C reactiva (PCR), vitamina B12, perfil de ferrocínica, creatina-cinasa (CPK), hormona estimulante de tiroides (TSH), serología para hepatitis B, C, VIH, VDRL, anticuerpos extractables del núcleo (ENA), anticuerpos antifosfolípidos, radiografía de tórax y huesos largos, tomografía de cráneo y cultivo de hongos de cuero cabelludo, fueron normales, mientras que se documentaron anticuerpos antinucleares (ANA) positivos 1:160 patrón moteado.

Se sospechó AA de origen primario, se tomó biopsia de cuero cabelludo por parte de dermatología, y se encontró una disminución en el conteo de folículos terminales, con infiltrados inflamatorios linfoides alrededor del segmento inferior de los folículos pilosos (figs. 2 y 3), lo que confirma el diagnós-

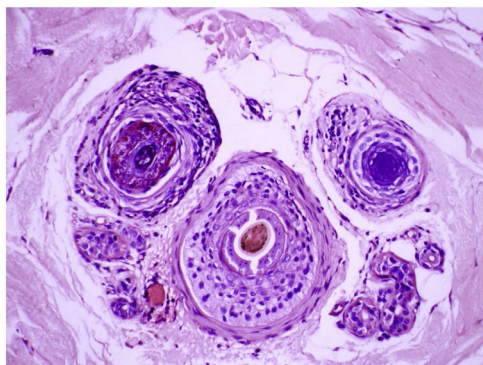


Figura 3 – Mayor aumento: infiltrados linfoides peribulbares en dos folículos pilosos. 10x.

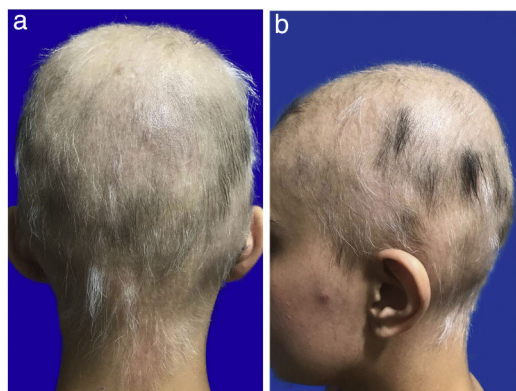


Figura 4 – a) Alopecia areata al mes de tratamiento. Posterior. b) Alopecia areata al mes de tratamiento. Perfil.

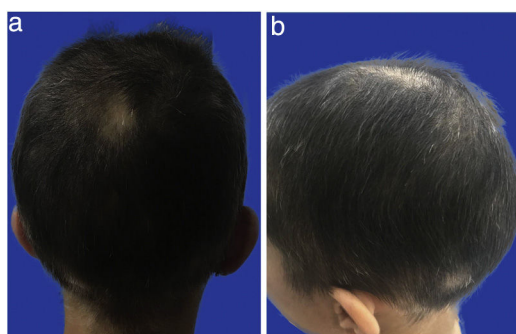


Figura 5 – a) Alopecia areata a los dos meses de tratamiento. Posterior. b) Alopecia areata a los dos meses de tratamiento. Perfil.

tico. Debido a la severidad del compromiso y los tratamientos previos fallidos, se prescribió tofacitinib a dosis de 11 mg por día (presentación de liberación extendida), y al mes de tratamiento se observó una notable mejoría, con repoblamiento del 80% del cuero cabelludo con tallos terminales sanos y de grosor normal (figs. 4–6). Después de seis meses de tratamiento, tomando la medicación actual, la paciente persistía sin zonas alopécicas.

Discusión

La AA es una entidad que a pesar de no tener una amplia prevalencia y sí un curso benigno, su importancia radica en la alta carga emocional y social que se asocia a los pacientes que la



Figura 6 – a) Alopecia areata a los tres meses de tratamiento. Posterior. b) Alopecia areata a los tres meses de tratamiento. Perfil.

presentan^{6,8}. En la mayoría de los casos su origen es primario, aunque también se ha documentado como manifestación clínica de otras entidades patológicas mediadas por inflamación y endocrinas²⁻⁴; por tanto, con fines terapéuticos, ante su presencia, y solo si la anamnesis o el examen físico lo sugieren, se deberá estudiar una posible causa secundaria subyacente. En nuestra paciente, a pesar de que había algunos síntomas relatados en la revisión por sistemas, no se logró documentar una causa secundaria, no presentaba hallazgos al examen físico que la sugirieran y los estudios de extensión fueron normales. Como único hallazgo, se registró una elevación de los ANA, los cuales se ha reportado en la literatura que pueden estar elevados en esta población, inclusive a títulos como los de nuestra paciente, fenómeno que se ha observado especialmente en mujeres^{4,9,10}.

Existen múltiples opciones terapéuticas para esta entidad, varias de ellas utilizadas por la paciente, sin mejoría alguna. Dentro de los tratamientos actuales se cuenta con corticoides tópicos, especialmente de alta potencia; orales a dosis altas; e intralesionales, preferibles en aquellos pacientes con alopecia en parches limitada o con afectación menor del 50% del cuero cabelludo. Para aquellos pacientes con mayor extensión comprometida, se prefiere inmunoterapia tópica con agentes como el dinitrobenzén (DNCB), el ácido escuárico dibutylester (SADBE) o difenilciclopropenona (DPCP), los cuales han mostrado buena efectividad en pacientes con alopecia en parches extensa, aunque dichos beneficios son menores en pacientes con alopecia totalis^{7,11}.

Gracias a que se entiende mejor la fisiopatología de esta entidad, como también al descubrimiento del importante papel que desempeña la activación de los linfocitos T citotóxicos – CD8+, los cuales son necesarios y suficientes para desencadenar la enfermedad mediante vías inflamatorias que implican respuesta a interferón gamma y señalización a través de JAK¹², se han estudiado los inhibidores de JAK, dentro de los que se encuentran el tofacitinib, el ruxolitinib y el baricitinib, usados especialmente en pacientes con casos severos¹³. La eficacia de estos medicamentos ha sido reportada en diferentes casos y estudios hasta la fecha, con el más reciente metaanálisis con revisión sistémica que incluyó 30 estudios y 289 casos de pacientes tratados con inhibidores de JAK, en los que se observó un 72,4% de respuesta y un 45,7% de los pacientes con una respuesta mayor del 50%, así como un promedio de

2,2 meses de tratamiento para obtener dicha respuesta. En los pacientes con alopecia totalis o universal¹⁴ se requirió mayor duración, dato que concuerda con el caso de nuestra paciente, la cual presentó una respuesta mayor del 80% en el primer mes de tratamiento.

En cuanto al tofacitinib, en el 2014 se reportó el primer caso exitoso de tratamiento en un paciente con psoriasis¹⁵. En un estudio de 66 pacientes tratados con 5 mg de tofacitinib, en el 32% de estos se observó una mejoría superior al 50%¹⁶. En otro estudio, de 90 pacientes con diversos grados de afectación, el 77% tuvo respuesta al tratamiento con tofacitinib, y de estos el 58% tuvo una respuesta mayor del 50%¹⁷. En el 2018, en un estudio abierto de 12 pacientes con alopecia moderada y severa, se administró tofacitinib 5 mg, y la dosis aumentó hasta 10 mg en aquellos no respondedores; se observó respuesta en 11 de los pacientes, ocho de ellos con una respuesta mayor del 50%¹⁸. En nuestro caso, este sería el primer reporte en Colombia sobre el uso de tofacitinib en un paciente con AA.

Conclusión

La AA y sus variantes son una patología con un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes y en ocasiones puede presentarse resistencia y recaídas a pesar del uso de múltiples tratamientos. Hoy existe importante evidencia sobre el uso de los inhibidores de la JAK en esta entidad, especialmente en casos de difícil control. Nuestro caso es el primero reportado en la literatura sobre el uso exitoso de tofacitinib en una paciente con AA en Colombia.

Consideraciones éticas

Se solicitó el consentimiento informado y la investigación cumple con la normativa vigente de bioética.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A la Dra. Julia Inés Mesa Villegas, médica especialista en Dermatología y Dermatopatología, por la realización de las imágenes histológicas y por su interpretación de estas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17011, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.11>.
2. Thompson D, Robinson T, Lennard-Jones J. Alopecia areata, vitiligo, scleroderma and ulcerative colitis. *Proc R Soc Med*. 1974;67:1010-2.
3. Thomas EA, Kadyan R. Alopecia areata and autoimmunity: a clinical study. *Indian J Dermatol*. 2008;53:70-4, <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.41650>.
4. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. Alopecia areata and associated comorbid conditions. *JAMA Dermatol*. 2013;149:789-94, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.3049>.
5. Ghanizadeh A, Ayoobzadehshirazi A. A review of psychiatric disorders comorbidities in patients with alopecia areata. *Int J Trichology*. 2014;6:2-4, <http://dx.doi.org/10.4103/0974-7753.136746>.
6. Liu LY, King BA, Craiglow BG. Health-related quality of life (HRQoL) among patients with alopecia areata (AA): a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:806-12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.035>, e3.
7. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: an appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:15-24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.1142>.
8. Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, Wikonkál N, Baji P, Brodszky V. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175:561-71, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14497>.
9. Okamoto M, Ogawa Y, Watanabe A, Sugiura K, Shimomura Y, Aoki N, et al. Autoantibodies to DFS70/LEDGF are increased in alopecia areata patients. *J Autoimmun*. 2004;23:257-66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2004.07.004>.
10. Choi WJ, Kim JE, Kang H. Frequency of antinuclear antibody positivity in patients with pattern hair loss. *Ann Dermatol*. 2015;27:210-2, <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2015.27.2.210>.
11. Messenger A, McKillop J, Farrant P, McDonagh A, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol*. 2012;166:916-26, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10955.x>.
12. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20:1043-9, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3645>.
13. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:736-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.005>.
14. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:850-6, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15489>.
15. Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2988-90, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2014.260>.
16. Crispin MK, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1:e89776, <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.89776>.
17. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:22-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.007>.
18. Jabbari A, Sansaricq F, Cerise J, Chen J, Bitterman A, Ulerio G, et al. An open-label pilot study to evaluate the efficacy of tofacitinib in moderate to severe patch-type alopecia areata, totalis, and universalis. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1539-45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.032>.