

## Dermatitis atópica en pacientes hermanas: reporte de caso y consideraciones sobre consanguinidad en dermatitis atópica

### Atopic dermatitis in siblings patients: case report and considerations on consanguinity in atopic dermatitis

Gustavo Antonio Posso-García<sup>1</sup>, Johan Flórez-Hurtado<sup>1</sup>, Germán Darío Hernández-Zuluaga<sup>2</sup>

#### Resumen

**Objetivo:** En el presente reporte de caso, se discute la diferencia de presentación clínica en dos hermanas afectadas por dermatitis atópica y se hace una breve revisión de la literatura respecto a la asociación existente entre hermanos y los factores que pueden influir en las características y evolución de la enfermedad en pacientes con dermatitis atópica.

**Descripción del caso:** Se describe la presentación de dermatitis atópica en dos pacientes hermanas que debutan con una severidad de enfermedad parecida, pero levemente

#### Historial del artículo:

Fecha de recepción: 19/05/2022

Fecha de aprobación: 28/04/2023

#### Abstract

**Aim:** In this case report, the difference in clinical presentation of atopic dermatitis in two sisters is discussed. We do a brief review of the literature regarding the existing association between siblings and the factors that can influence the characteristics and evolution of the disease..

**Case report:** A case of atopic dermatitis occurs in two sisters who debut with a similar disease severity but slightly greater and with a different evolution in the younger sister, who did not present an improvement

1 Universidad Libre de Cali, Residente de la especialización de Dermatología, Cali, Colombia

2 Universidad Libre de Cali, docente de Salud Pública e investigación, Cali, Colombia

**Autor de correspondencia:** Gustavo Antonio Posso-García. Dirección: Cra. 37a #3-29, La Chacra, Cali, Valle del Cauca. Correo electrónico: Gustavo.possomd@gmail.com

**Cómo citar este artículo:** Posso-García GA, Flórez-Hurtado J, Hernández-Zuluaga GD. Dermatitis atópica en pacientes hermanas: reporte de caso y consideraciones sobre consanguinidad en dermatitis atópica. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2023;25(1):41-46. <https://10.47373/rfcs.2023.v25.2184>

mayor y con evolución distinta en la hermana menor, quien no presentó mejoría al régimen terapéutico inicial y necesitó ampliar paraclínicos. Se observa componente alérgico a metales y se decide escalar hacia un tratamiento biológico (Dupilumab).

**Conclusiones:** La dermatitis atópica es una enfermedad de manifestación clínica y paraclínica heterogénea en la que convergen múltiples mecanismos fisiopatológicos intrínsecos y extrínsecos. La asociación sobre predisposición genética, herencia, microbioma y otros factores posiblemente implicados en la presentación de la dermatitis atópica entre hermanos afectados todavía no está definida, por lo que se recomienda realizar estudios que evalúen la importancia de este factor y de variables asociadas.

**Palabras clave:** *Dermatitis, atópica, eccema, hermanas, adolescente (MeSH/DeCS)*

---

with the initial therapeutic regimen and needed to extend paraclinical tests. An allergic component to metals is observed and it is decided to escalate towards a biological treatment (Dupilumab).

**Conclusions:** Atopic dermatitis is a disease with heterogeneous clinical and paraclinical manifestations in which multiple intrinsic and extrinsic pathophysiological mechanisms converge. The association between genetic predisposition, heredity, microbiome, and other factors possibly involved in the appearance of atopic dermatitis among affected siblings has not been defined yet. Therefore, it is recommended to carry out studies that assess the importance of this factor and associated variables.

**Key words:** *Dermatitis, atopic, eczema, siblings, adolescent (MeSH/DeCS)*

---

## INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una de las enfermedades inflamatorias de la piel más prevalentes. Por lo general, se desarrolla en la infancia temprana y puede persistir hasta la edad adulta, con menos frecuencia comienza en la edad media o en la vejez. El trastorno se caracteriza por lesiones ecematosas recurrentes y prurito intenso con presentación clínica y paraclínica heterogénea, con curso y pronóstico variables. Se encuentra asociada a antecedentes familiares y comorbilidades físicas y emocionales entre las que se incluyen la llamada marcha atópica y reacciones de hipersensibilidad mediadas por inmunoglobulina E (IgE) como el asma (1,2).

La fisiopatología de la dermatitis atópica implica una interacción compleja entre una barrera epidérmica disfuncional, anomalías del microbioma cutáneo, predisposición genética y una desregulación inmunitaria predominantemente de perfil de linfocitos T ayudadores tipo 2 (Th2). Entre los mecanismos genéticos involucrados, el más común y estudiado es la mutación de la pérdida de la función del gen de la filagrina (FLG). Sin embargo, estas variantes genéticas en la FLG no son suficientes para el desarrollo de la dermatitis atópica y posiblemente la epigenética tiene la mayor importancia con interacciones complejas entre la susceptibilidad genética y el medio ambiente (3).

A continuación, se presenta el caso de dos pacientes hermanas con un fenotipo similar y con una manifestación clínica moderada a severa de la enfermedad. Una de ellas no presentó mejoría con el tratamiento convencional inicial y se necesitó escalar a tratamiento biológico con Dupilumab (4).

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de dos hermanas de 14 y 16 años, provenientes de la ciudad de Cali, estudiantes, quienes acudieron a la consulta de dermatología pediátrica en julio de 2021 por antecedente de dermatitis atópica de comienzo en la infancia temprana. En la adolescencia, aumentó de severidad en ambas con aparición de múltiples placas eritematosas y muy pruriginosas en extremidades, siendo ligeramente más afectada la hermana menor: el índice de área y gravedad del eccema (EASI, por su sigla en inglés) fue de 13.1 puntos en la hermana menor y de 10.5 puntos en la hermana mayor (correspondientes ambos a gravedad moderada). Antes de la consulta comentan la aplicación de distintos medicamentos de forma irregular como desonida en emulsión, tacrolimus y diferentes compuestos comerciales hidratantes y emolientes, lo que no permitió una mejoría de la sintomatología. Al indagar sobre antecedentes de exposición a metales, no mencionan haber notado empeoramiento de la enfermedad con los usos por ellas habitualmente. Refieren antecedentes familiares de dermatitis atópica en la madre en la infancia y la adolescencia.

En el examen físico se observaron ambas hermanas con fototipo II y xerosis generalizada, cuero cabelludo con leve descamación, estigmas de atopia en cara, cuello respetado, placas de 3 a 4 cm de diámetro, eritematosas y erosionadas por el rascado, no descamativas, de superficie semirrugosa, algunas húmedas, de bordes poco definidos, irregulares, asimétricos, unas con apariencia numular, de distribución aleatoria en tórax anterior, en extremidades superiores (principalmente en pliegues cubitales) y en extremidades inferiores en cadera, glúteos, rodillas en la región anterior y en las fosas poplíteas bilaterales, las piernas y el dorso de los pies (Figura 1).

Se decidió iniciar, en ambas hermanas, tratamiento con un pulso de prednisona consistente en media tableta de 50 mg cada día por 15 días, vía oral, fórmula magistral tópica de urea al 20 % y desonida al 0.05 %, una tableta de loratadina de 10 mg cada día, vía oral e hidroxicina en tabletas de 25 mg, una cada noche. Asimismo, a las dos pacientes se les solicitó IgE sérica y control clínico mensual.

En la consulta de control en el mes siguiente (agosto de 2021), exhibieron mejoría sintomática y en el examen físico de las placas descritas, con persistencia en las rodillas, por lo que se suspendió la prednisona y se continuó igual el resto del tratamiento.

**Figura 1.** Placas de dermatitis atópica en la hermana mayor



Fuente: Autores con permiso de paciente.

En el mes siguiente, y en el contexto de factores medioambientales y estresores emocionales como el fallecimiento de un familiar cercano, las pacientes experimentaron nuevamente brotes con mayor severidad que los ocurridos previamente, con mayor afectación de la hermana menor (Figuras 2 y 3), con compromiso de las manos que, clínicamente, no se correspondía con dishidrosis ni había relación con uso de metales que sugirieran dermatitis de contacto alérgica.

Esta última, en la consulta del 09/12/2021, tuvo un reporte de IgE sérica de 4159 UI/ml asociado a un recuento de eosinófilos elevados de  $0.63 \times 10^3/\text{ul}$  (valores de referencia de 0.09 a  $0.45 \times 10^3/\text{ul}$ ). Cuenta también con reporte de pruebas de parche que comprenden 40 elementos (como sulfato de neomicina, clioquinol, bálsamo de Perú, formaldehído, budesonida, timerosal, entre otros) para valorar alergia cutánea (no se incluían aeroalérgenos ni alimentos), encontrándose positividad solo frente al hexahidrato de sulfato de níquel al 5 % (+++), cloruro de cobalto (++) y dicromato de potasio (+) a las 48 y 96 horas. Debido a esto último, y a la historia de la paciente, se considera que las pruebas corresponden a sensibilización cutánea sin repercusión clínica hasta el momento, pero se informa a la paciente, en lo posible, no utilizar prendas y elementos que contengan estos metales para evitar empeoramiento de la enfermedad por una posible alergia posteriormente.

**Figura 2.** Placas de dermatitis atópica en la hermana menor



Fuente: Autores con permiso de paciente.

**Figura 3.** Placa de dermatitis atópica en una fosa poplítea de la hermana menor



Fuente: Autores con permiso de paciente.

Dada la severidad de las lesiones en la última cita de control y la no mejoría con el tratamiento inmunomodulador convencional con prednisona, se decidió iniciar tratamiento biológico con Dupilumab, el cual es un anticuerpo humano monoclonal contra los receptores de IL-4 e IL-13.

Cercano a la aplicación de la tercera dosis de Dupilumab (a los 1.5 meses), hubo una mejoría notable del eccema en pliegues articulares, además de la sintomatología reportada por la paciente.

## DISCUSIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad de manifestación clínica y paraclínica variable que depende de factores intrínsecos (etnia, edad, severidad, sensibilización mediada por IgE, comorbilidades físicas y psicológicas, y variantes genotípicas, endotípicas y fenotípicas) y extrínsecos (exposición medioambiental a precipitantes y atenuantes, acceso a servicios de salud, variables sociodemográficas y creencias culturales) (5).

En la hermana menor se puede observar un fenotipo extrínseco de la enfermedad, evidenciado por unos valores altos de IgE sérica y de recuento de eosinófilos. La paciente cuenta con positividad para las pruebas de parche a sulfato de níquel, cobalto y dicromato de potasio (alergia a metales). Sin embargo, estos hallazgos se han relacionado más al fenotipo intrínseco de la dermatitis atópica (subtipo mayoritariamente de mujeres), lo que demuestra la gran heterogeneidad de la enfermedad y que justifica la búsqueda actual de una individualización del tratamiento de cada paciente. La mejoría de la hermana mayor podría estar relacionada con la evolución natural de la enfermedad por la edad, con una mejoría del cuadro clínico en el fenotipo extrínseco (6).

Es posible observar, con la hermana menor, una refractariedad al tratamiento inicial tópico y oral. En casos de dermatitis atópica de moderada a grave o enfermedad refractaria puede ser necesario escalar la terapia a opciones de tratamiento sistémico, siempre evaluando previamente la adherencia terapéutica y los diversos factores desencadenantes. Hay múltiples opciones de inmunosupresores sistémicos como la ciclosporina, la azatioprina, el metotrexato y el micofenolato mofetilo, no obstante, a largo plazo suelen generar problemas de toxicidad. Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra la subunidad del receptor alfa de la IL-4, el cual interrumpe la señalización en cascada de la IL-4 y de la IL-3, y es también el primer biológico aprobado para

el tratamiento de la dermatitis atópica en los casos moderados a severos y en quienes las opciones de tratamiento tópico fueron inefectivas (7-9). Ha demostrado un perfil de seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo. Sin embargo, debido a su inicio de acción, demora varias semanas antes de que el efecto completo sea observado, por lo que no se recomienda para intervención aguda por erupciones severas, asimismo, se recomienda usarlo en compañía de un tratamiento base de transición (7,10). La forma de administración del Dupilumab es subcutánea y la dosis recomendada de inicio es de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg en diferentes sitios de aplicación), seguida de 300 mg cada dos semanas. Además del Dupilumab, actualmente se está estudiando el uso de otras dianas terapéuticas como los inhibidores selectivos del JAK-1 (upadacitinib y abrocitinib, recientemente aprobados), anti IL-13 (tralokinumab), anti IL-31 (nemolizumab), entre otros (4,8).

La atopia es el más importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas, entre 10 y 20 veces más que en las personas no atópicas. Se considera un riesgo estimado de desarrollar alergia del 25 %-35 % si existe un hermano alérgico, de 30 %-50 % si uno de ambos padres es atópico y 70 % si ambos padres tienen enfermedades alérgicas (11). En un estudio comparativo entre dos grupos etarios de niños en Argentina en el que se demostró asociación importante entre antecedentes familiares de atopia con dermatitis atópica, se sugiere que se podría requerir el antecedente de atopia en padres o hermanos para que la enfermedad persista más allá de los 3 años (12). Una revisión sistemática muestra estudios que sugieren que la genética es importante en la marcha atópica de hermanos y mellizos, independiente de la contribución de factores medioambientales compartidos (13).

Hay registros variables en la literatura sobre la asociación de tener hermanos y la dermatitis atópica. Existen estudios que mencionan la presencia de hermanos como factor protector de la enfermedad (14). Niños con hermanos mayores tienen una menor incidencia de enfermedades alérgicas, siguiendo la hipótesis higienista que involucra el rol del microbioma (15). Un metanálisis relaciona la exposición en la infancia temprana a agentes infecciosos por medio de los hermanos mayores como un factor protector para el desarrollo de enfermedades alérgicas, específicamente en dermatitis atópica en un 20 % menos (16). En un análisis secundario de un estudio realizado en Perú, documentaron que el hecho de tener hermanos disminuyó un 44 % el riesgo de desarrollar dermatitis atópica en comparación con aquellos niños que no tenían hermanos (OR: 0.56, IC 95 %: 0.37-0.85) (14). Otra de las hipótesis planteadas sugiere que, con mayor número de embarazos, aumenta la tolerancia materna a alérgenos y hay

menor valor de IgE en la sangre del cordón umbilical en una programación *in útero* (17). Igualmente, hay dos cohortes que, por el contrario, relacionan la interacción de las mutaciones en la FLG y la presencia de hermanos mayores con el aumento de riesgo para dermatitis atópica de forma relevante (18).

A pesar de lo presentado en la bibliografía, en este caso la paciente más afectada fue la hermana menor. En la literatura, la dermatitis atópica suele mezclarse con otras enfermedades del espectro de la marcha atópica o como variable de enfermedad alérgica, lo que puede influir sobre la calidad de asociaciones estadísticas y en la falta de establecimiento de criterios y de variables (tiempo de aparición de la enfermedad y de seguimiento, número de hermanos, orden de nacimiento, número de integrantes familiares, antecedentes familiares de atopia, entre otros). Por lo tanto, queda abierta la propuesta para estudios con criterios de inclusión y evaluación claros y específicos en dermatitis atópica y su relación con la presencia de hermanos.

Para finalizar, es válido resaltar que una de las fortalezas esenciales en el enfoque del caso en cuestión fue el hecho de poder realizar las consultas y seguimiento dermatológico con excelente frecuencia para considerar la evolución de las pacientes, especialmente de la hermana menor, incluso con revisiones mensuales. Otro elemento a favor fue el compromiso de la madre de las pacientes con el bienestar de sus hijas y su responsabilidad con la adherencia al seguimiento y a los tratamientos instaurados. La limitación evidenciada radicó en los trámites administrativos para el inicio del Dupilumab a la paciente con retrasos, no obstante, esto se resolvió y no demoró significativamente el comienzo del tratamiento.

En conclusión, la dermatitis atópica es una enfermedad heterogénea que, a pesar de tener una influencia hereditaria, también es influida por factores variados internos y externos medioambientales que pueden agravar la enfermedad. Sin embargo, es un tema aún no bien explorado en nuestro medio y todavía se estudia la asociación sobre predisposición genética, herencia, microbioma y otros factores posiblemente implicados en la presentación de la dermatitis atópica entre hermanos afectados, por lo que se recomienda realizar estudios que evalúen la importancia de este factor y de variables asociadas.

Por lo anterior, debe realizarse en la práctica un abordaje integral del paciente, indagar por sus antecedentes personales y familiares, buscar los factores agravantes (evitarlos en el caso de irritación o alergia documentada como en nuestro caso), hacer un examen físico detallado con seguimiento continuo de evolución y tener un acercamiento y asesoramiento asertivo

con el paciente para fortalecer conductas preventivas y una correcta aplicación y adherencia al tratamiento pertinente. La dermatitis atópica también ha recibido el nombre de neurodermatitis diseminada, por lo que, dentro de los factores agravantes, debe considerarse la afectación psicológica previa de los pacientes que cursan con la enfermedad o el compromiso en la salud mental que puede aparecer durante esta.

Otro elemento fundamental para considerar es la educación de los padres y pacientes y la ayuda de la denominada educación terapéutica, con lo que se busca una mejor comprensión de la enfermedad para obtener mejoras en la prevención y en el tratamiento de esta con un posterior impacto positivo en el control y el mantenimiento de los pacientes con dermatitis atópica.

Por el momento, hay un arsenal terapéutico limitado en ciertos casos moderados a severos, pero se están desarrollando e investigando distintas dianas terapéuticas relacionadas a distintos inmunofenotipos que buscan una caracterización e individualización efectiva de los tratamientos para un abordaje personalizado del paciente y su enfermedad.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

GAPG. Concepción, revisión bibliográfica, introducción, descripción del caso clínico, elección de las fotos y discusión.

JFH. Escritura de introducción, descripción del caso clínico, elección de las fotos y discusión.

GDHZ. Revisión crítica del artículo y aceptación de la versión final.

## FINANCIAMIENTO Y CONFLICTOS DE INTERÉS

Sin fuentes de financiación.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## PERMISOS DE REPRODUCCIÓN DE MATERIAL PUBLICADO

Las pacientes consintieron el uso de las imágenes para publicación científica y se dispone de un documento de consentimiento informado.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos de forma especial al Dr. Jairo Victoria Chaparro, MD, MSc, coordinador y docente del programa de especialización en dermatología de la Universidad Libre de Cali, Colombia.

## REFERENCIAS

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345-60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)
2. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1136-43. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2023911>
3. Grettchen FS. Factores Genéticos y Epigenéticos en la Patogénesis de la Dermatitis Atópica. *Rev Clin Esc Med*. 2018;8(6):37-44. DOI: [https://doi.org/10.15517/rc\\_ucr-hsjd.v8i6.36067](https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v8i6.36067)
4. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From emollients to biologicals: Targeting atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms221910381>
5. Sanchez J, Cherrez-Ojeda I, Galvan C, Garcia E, Hernández-Mantilla N, Londoño Garcia A, et al. The Unmet Needs in Atopic Dermatitis Control in Latin America: A Multidisciplinary Expert Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(5):1521-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00595-9>
6. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int*. 2022;71(1):14-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.07.003>
7. Seegräber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(5):467-74. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1449642>
8. Ferreira S, Torres T. Dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(3):230-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.10.012>
9. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):S28-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.022>
10. Kamata M, Tada Y. A Literature Review of Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for Atopic Dermatitis. *JID Innov*. 2021;1(3):100042. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2021.100042>
11. Huerta J, Del Olmo H, Valdés D. Prevalencia y factores asociados a rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;17(2):54-64.
12. Dei-Cas PG, Acuña MK, Dei-Cas I. Dermatitis atópica en niños: estudio comparativo en dos grupos etarios. *Rev Chil pediatría*. 2011;82(5):410-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062011000500006>
13. Khan SJ, Dharmage SC, Matheson MC, Gurrin LC. Is the atopic march related to confounding by genetics and early-life environment? A systematic review of sibship and twin data. *Allergy*. 2017;72(1):17-28. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13228>
14. Maldonado-Gómez W, Guevara-Vásquez G. Asociación entre presencia de hermanos y dermatitis atópica en un hospital de tercer nivel de atención. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(3):322-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.05.020>
15. Nance CL, Deniskin R, Diaz VC, Paul M, Anvari S, Anagnostou A. The Role of the Microbiome in Food Allergy: A Review. *Child (Basel)*. 2021;7(6). DOI: <https://doi.org/10.3390/children7060050>
16. Randi G, Altieri A, Chatenoud L, Chiaffarino F, La Vecchia C. Infections and atopy: an exploratory study for a meta-analysis of the “hygiene hypothesis”. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2004;52(6):565-74. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0398-7620\(04\)99095-5](https://doi.org/10.1016/S0398-7620(04)99095-5)
17. Karmaus W, Arshad SH, Sadeghnejad A, Twiselton R. Does maternal immunoglobulin E decrease with increasing order of live offspring? Investigation into maternal immune tolerance. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(6):853-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01959.x>
18. Cramer C, Link E, Horster M, Koletzko S, Bauer C-P, Berdel D, et al. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the 2 birth cohort studies LISApplus and GINIplus. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1254-1260. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.036>