

Resposta Clínica à Difenciprona na Alopecia Areata de difícil tratamento

Clinical Response to Difenciprone in Alopecia Areata of Difficult Treatment

Resumo

Autora/Coautora

Introdução

A alopecia areata (AA) é considerada uma doença autoimune com substrato genético e associada a fatores de estresse emocional. A difenciprona tópica é uma opção terapêutica principalmente, quando há acometimento de couro cabeludo uma área extensa.

Objetivos

Apresentar um relato de caso de resposta clínica à difenciprona na alopecia areata de difícil tratamento.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Paciente, 23 anos, sexo feminino, portadora de AA, submetida à imunoterapia tópica com difenciprona (em veículo acetona), sob as seguintes concentrações: 2%, 0.001%, 0.005%, 0.01%, 0.05%, e 0.075%, em um período de 18 meses, e no final, foi associado Minoxidil 1 mg/dia via oral e Propionato de clobetasol 0,05% creme.

Resultados

Houve repilação após dois meses de tratamento, usando concentrações progressivas até 0,05%, quando apresentou efeitos colaterais como eczema em membros superiores e tronco.

Conclusões

A extensão da alopecia e duração da doença são fatores importantes na previsão da resposta ao tratamento. A eficácia da imunoterapia de contato com difenciprona tem resposta variável, porém é uma opção segura e efetiva no tratamento da AA. Seu uso deve ser feito de forma prolongada, redução da droga deve gradual.

Abstract

Currently alopecia areata (AA) is considered an autoimmune disease with a genetic substrate, dependent on T cells and organ-specific, factor, autoimmune and emotional stress, and topical difenciprone has been the treatment of choice in extensive Alopecia Areata. To present a case report of a clinical response to Difenciprone in AA that is difficult to treat. Patient, 23 years old, female, with AA, submitted to topical immunotherapy with Difenciprone (DPCP), under the following concentrations: 2%, 0.001%, 0.005%, 0.01%, 0.05%, and 0.075%, over a period of 18 months, and at the end, Minoxidil 1 mg/day orally and clobetasol propionate 0.05% cream for 20 days were associated. Results The patient presented with a start of repilation after two months of treatment, tolerating a concentration of up to 0.05%, after which she presented side effects such as eczema in the upper limbs and trunk corroborating the scientific findings in the literature. The extent of alopecia and disease duration are important factors in predicting the response to treatment. The efficacy of contact immunotherapy with Difenciprone has a variable response, but it is a safe and effective option in the treatment of AA. Its use must be made in a prolonged way, reduction of the drug must be carried out gradually.

Alejandra Jimenez Viruez

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Dora Patrícia Ramirez Angarita

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Dermatologia. Alopecia. Queda de cabelo. Relatos de Casos. Terapêutica.

Keywords

Dermatology. Alopecia. Loss of hair. Case Reports. Therapy.

Trabalho submetido: 30/06/22. Publicação aprovada: 23/07/22. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.

INTRODUÇÃO

A alopecia areata (AA) é considerada uma doença autoimune com substrato genético, que acomete homens e mulheres, sobretudo jovens, sendo caracterizada pela perda de pelos em uma ou várias áreas do couro cabeludo, podendo comprometer também a barba, os supercílios e o períneo. Como consequência, há placas alopécicas tipicamente circulares, podendo evoluir para quadros favoráveis de repilação espontânea, ou para quadros mais graves de alopecia total (progressão extensiva no couro cabeludo) ou alopecia universal (toda a superfície corporal). Acredita-se que a patogenia da AA esteja relacionada a fatores genéticos, autoimunes e ao estresse emocional ^(1,2).

O diagnóstico da AA é clínico, porém a tricoscopia e o exame anatomopatológico podem auxiliar.

A difenciprona (DPCP) tópica é um agente sensibilizante que desencadeia dermatite de contato alérgica local, desviando o processo inflamatório do bulbo capilar, alvo principal da AA, para o local onde está sendo induzido o novo processo inflamatório pelas medicações ⁽¹⁾.

O objetivo deste estudo é apresentar um relato de caso de resposta clínica à DPCP na AA de difícil tratamento, no ambulatório de Dermatologia da BWS, em São Paulo (SP), a fim de reportar a experiência terapêutica no tratamento da AA.

RELATO DO CASO

L.S.S. 23 anos, feminina com diagnóstico de AA, acometendo uma área superior a 50% do couro cabeludo, foi atendida no Ambulatório de Dermatologia da Faculdades de BWS, em São Paulo, desde setembro de 2018 até maio 2021.

Em primeira consulta, a paciente referiu perda capilar progressiva desde 2011, acometendo uma área capilar extensa desde a linha de implantação têmporo-occipital direita até a esquerda. Durante vários anos, realizou diferentes tratamentos tópicos, tais como, Minoxidil 5% tópico por 3 anos, infiltração de triancinolona hexacetona

(Triancil[®]) 2 mg/ml (cinco sessões), apresentando pouca melhora do quadro clínico (figura 1).

Figura 1 – Placa alopécica extensa, tipo ofiásica localizada na região têmporo-occipital (antes do tratamento com DPCP).



Fonte: Original da autora.

Diante desses tratamentos sem sucesso, a paciente foi submetida à imunoterapia tópica com DPCP (em veículo acetona) armazenado em frasco âmbar, sob as seguintes concentrações: 2% (sensibilização), 0,001%, 0,005%, 0,01% e 0,05% e 0,075%. As aplicações foram realizadas no couro cabeludo, com cotonete embebido na solução. Em todas as sessões a paciente foi orientada a evitar exposição solar e manter-se sem contato com água por 48 horas na região da aplicação da DPCP.

A primeira aplicação (sensibilização) foi realizada com DPCP 2% (7/11/2019), em área com diâmetro de 2cm. Após 15 dias constatada a resposta adequada (eritema discreto e prurido leve na área tratada), iniciaram-se aplicações semanais, ipsilaterais ao lado sensibilizado, com DCPC 0,001% conforme ilustra a (tabela 1).

Tabela 1 – Fórmulas e prazos da sensibilização.

Data	% de Difenciprona	Data	% de Difenciprona
07/11/19	2%	01/06/20	-
21/11/19	0,001 %	18/06/20	0,01 %
06/02/20	0,005 %	27/08/20	0,05%
05/03/20	0,01 %	26/11/20	0,075%

Fonte: Original da autora.

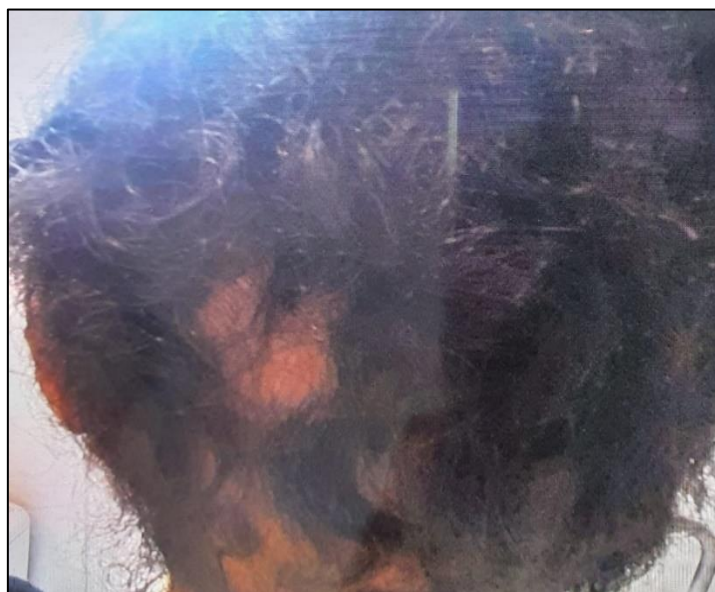
Procedeu-se ao aumento gradual da concentração da substância, até que a paciente apresentasse resposta semelhante à sensibilização.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O início da repilação foi observado após dois meses de tratamento. A paciente tolerou até a concentração de 0,05%, apresentando depois efeitos colaterais como eczema em membros superiores e tronco, assim como hiperpigmentação pós-inflamatória (efeitos adversos comuns encontrados na literatura) ⁽³⁻⁹⁾.

Porém, após 5 meses de ter iniciado o tratamento com DCPC e apresentar repilação parcial da placa de alopecia (figura 2), interrompeu as aplicações de forma abrupta por quase 3 meses durante a pandemia por Covid-19 (figura 3).

Figura 2 – Placa alopécica do tipo ofiásica com grande área de repilação capilar (após 5 meses de tratamento com DPCP).



Fonte: Original da autora.

Figura 3 – Placa alopécica de tipo ofiásica iniciando processo de repilação.



Fonte: Original da autora.

Ao retornar, apresentava novamente perda capilar difusa. As aplicações de DPCP foram reiniciadas com 0,01% de DPCP, porém diante o acontecido outras drogas foram associadas ao tratamento: Minoxidil 1 mg/ dia VO, por 60 dias, Biotina 5 mg/dia VO e Propionato de Clobetasol 0,05% creme por 20 dias (para tratar o eczema).

A respeito dessas medidas estabilizou a perda capilar. A paciente manteve-se em tratamento e seguimento regular até o dia 27/05/21, que foi o último retorno na consulta, antes de abandonar o tratamento.

O uso da DPCP para o tratamento da AA foi descrito em 1983 por Happle et al., posteriormente diversos estudos comprovaram sua eficácia ⁽¹⁰⁾.

Segundo Rivitti, os possíveis mecanismos de ação da DCPC são: 1) uma nova população de linfócitos T imunologicamente ativos, atraídos pelo imunógeno utilizado, que elimina o estímulo antigênico presente na AA; 2) a geração de linfócitos T supressores na área tratada exerce um efeito inibitório sobre a reação autoimune associada aos antígenos foliculares da AA ⁽³⁾.

Carreño et al., descreve uma série de 104 pacientes com AA extensa tratados com DPCP, onde observou que os efeitos adversos principais foram locais e leves e incluíram bolhas, exsudação, hiperpigmentação pós-inflamatória e adenopatias. Os

autores concluíram que a imunoterapia com DCPC é de fácil implementação, eficaz e bem tolerada pelos pacientes, o que também ocorreu em nossa paciente, sintomas leves e bem tolerados ⁽¹⁾.

Diversos pesquisadores registram uma ampla gama de resultados positivos, de 4 a 85%. Esses resultados geralmente se tornam aparentes após 3 meses de tratamento. Os efeitos colaterais da terapêutica tópica com imunógenos são reações eczematosas intensas, incluindo adenomegalia regional, edema, prurido e hipo ou hiperpigmentação pós-inflamatória ⁽³⁻⁸⁾.

Essas informações corroboram com os sinais e sintomas experimentados pela paciente do presente caso.

Choe et al., realizaram uma análise retrospectiva sobre a sensibilização subclínica com DPCP no tratamento da AA com 159 pacientes. Destes 46 (28,9%) apresentaram resposta completa e 59 (37,1%), resposta parcial. Nenhum paciente teve evento adverso durante a sensibilização, assim como em nosso caso. Durante o tratamento, apenas 3 pacientes apresentaram evento adverso grave e 55 apresentaram evento adverso moderado; entretanto, todos foram bem controlados com anti-histamínicos isoladamente ou anti-histamínicos e esteróides tópicos de média potência. Não houve associação entre a resposta ao tratamento e evento adverso ⁽⁹⁾.

A terapêutica tópica com imunógenos foi considerado um tratamento útil para as formas graves de AA ^(3,9).

CONCLUSÕES

A extensão da AA e duração da doença são fatores importantes na previsão da resposta ao tratamento. A eficácia da imunoterapia de contato com DCPC tem resposta variável, porém é uma opção segura e efetiva no tratamento da AA. A imunoterapia com DPCP é atualmente considerada um tratamento útil para AA extensa. Seu uso deve ser feito de forma prolongada, e, após melhora clínica completa,

a redução da droga deve ser realizada de maneira lenta e gradual, evitando-se assim as recidivas.

REFERÊNCIAS

1. Carreño N, Barría K, Rubio R. Inmunoterapia con difenciprona en alopecia areata extensa. Experiencia en 104 pacientes. *Piel*. [Internet]. 2013 Dez [Citado 2022 jul. 12]; 28: 10.1016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.piel.2013.05.012>
2. Carvalho L, D'Acri A. Alopecia Areata: Literature Review and Case Report / Alopecia Areata: Revisão Bibliográfica e Relato de Caso. *Cadernos brasileiros de medicina*. [Internet]. 2014 Jan [Citado 2022 jul. 12]; 27: 17. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Antonio-Dacri/publication/275154317_Alopecia_Areata_Literature_Review_and_Case_Report_Alopecia_Areata_Revisao_Bibliografica_e_Relato_de_Caso/links/5533eb160cf27acb0def7e4c/Alopecia-Areata-Literature-Review-and-Case-Report-Alopecia-Areata-Revisao-Bibliografica-e-Relato-de-Caso.pdf
3. Rivitti EA. Alopecia areata: uma revisão e atualização. *A. Bras. Dermatol*. [Internet]. 2005 Fev [Citado 2022 jul. 12]; 80 (1): 57-68. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000100009>
4. Orecchia G, Rabbiosi G. Treatment of alopecia areata with diphencyprone. *Dermatologica*. [Internet]. 1990 [Citado 2022 jul. 12]; 171:193-6. Disponível em: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1159/000249418>
5. Monk B. Induction of hair growth in alopecia totalis with diphencyprone sensitization. *Clin Exp Dermatol*. [Internet]. 1989 Mar [Citado 2022 jul. 12]; 14:154-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1989.tb00915.x>
6. Shapiro J, Tan J, Ho V, Abbott F, Tron V. Treatment of chronic severe alopecia areata with topical diphenylcy clopropenone and 5% minoxidil: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 1993 Nov [Citado 2022 jul. 12]; 29:729-35. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70238-O](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70238-O)
7. Hull SM, Cunliffe WJ. Successful treatment of alopecia areata using the contact allergen diphencyprone [letter]. *Br J Dermatol*. [Internet]. 1991 Fev [Citado 2022 jul. 12]; 123:212-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1991.tb00443.x>

8. Van der Steen P, Van Baar H, Perret C. Treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. J Am Acad Dermatol. [Internet]. 1991 [Citado 2022 jul. 12]; 24:227-30. Disponível em: [https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/0190-9622\(91\)70032-W](https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/0190-9622(91)70032-W)
9. Choe SJ, Lee S, Pi LQ, Keum DI, Lee CH, Kim BJ, et al. Subclinical sensitization with diphenylcyclopropenone is sufficient for the treatment of alopecia areata: Retrospective analysis of 159 cases. J Am Acad Dermatol. [Internet]. 2018 Mar [Citado 2022 jul. 12]; 78(3):515-521.e4. Disponível em: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.jaad.2017.10.042>
10. Happle R, Hausen BM, Wiesner-Menzel L. Diphenylcyclopropenone in the treatment of Alopecia areata. Acta Derm Venereol. [Internet]. 1983 [Citado 2022 jul. 12]; 63(1):49-52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6191489/>