DERMATITE ATÓPICA E PSORÍASE EM FLIP-FLOP: RELATO DE CASO DE COMUTAÇÃO BIDIRECIONAL TH2/TH1-TH17

FLIP-FLOP BETWEEN ATOPIC DERMATITIS AND PSORIASIS: A CASE OF BIDIRECTIONAL TH2/TH1-TH17 PHENOTYPE SWITCHING

Juliana Reboredo Mendes[1], Yasmin Haimuri Guimarães[1], Kelwin Farias Martins[1], Raquel da Cunha Godoy[1], Márcia de Melo Dórea[2], Bruno Eduardo Morais Nunes[3].

1. Aluno da graduação de Medicina da Universidade Afya Unigranrio – *Campus* Duque de Caxias;
2. Profª. do mestrado da Universidade Afya Unigranrio – *Campus* Duque de Caxias;
3. Prof. da graduação do curso de medicina e aluno do mestrado da Universidade Afya Unigranrio – *Campus* Duque de Caxias; e-mail: brunonns@hotmail.com

Eixo Temático: Saúde (1)

RESUMO

Introdução: dermatite atópica e psoríase costumam ser tratadas como doenças opostas, uma dominada pela resposta Th2 (T helper 2) e outra pela resposta Th1/Th17 (T helper 1 e T helper 17), mas os dois quadros podem trocar de fenótipo, sobretudo quando uma delas é tratada com terapia biológica direcionada a apenas um desses eixos. Objetivo: relatar o caso de um paciente com sobreposição clínica e histológica entre as duas doenças, cuja trajetória terapêutica ilustra a comutação bidirecional de fenótipo. Descrição do Caso: paciente do sexo masculino, advogado, de 35 anos, com dermatite atópica clinicamente evidente e biópsia compatível com psoríase, sobreposição presente desde a primeira avaliação. O metotrexato controlou o quadro apenas parcialmente. O secuquinumabe melhorou a psoríase no início, mas ainda durante a indução o paciente desenvolveu bolhas e eczema, o que exigiu suspender o fármaco. A ciclosporina trouxe quase remissão completa, porém seu uso prolongado aumenta o risco de doença renal crônica, o que levou à redução gradual da dose associada à introdução de dupilumabe. Em monoterapia, o dupilumabe não sustentou o controle e as lesões pioraram moderadamente, sendo necessário retomar ciclosporina em dose baixa; a partir daí, a dose foi reduzida ainda mais devagar até a suspensão completa, cerca de dois meses depois. Atualmente o paciente mantém apenas dupilumabe, com pequenos surtos de lesão e prurido controlados com corticoide tópico e hidratante. Discussão: o caso reforça que a fronteira imunológica entre as duas doenças é mais permeável do que sugere a dicotomia clássica, e que a comutação de fenótipo deve ser reconhecida precocemente para não ser confundida com falha terapêutica. Conclusão: o acompanhamento clínico individualizado e contínuo permitiu reduzir e suspender a ciclosporina, mantendo o controle apenas com dupilumabe.

Palavras-chave: Dermatite Atópica; Psoríase; Th1-Th2; Dupilumabe; Secuquinumabe; Ciclosporina.

ABSTRACT

Introduction: atopic dermatitis and psoriasis are often regarded as opposite ends of skin immune polarization, one dominated by the Th2 (T helper 2) response and the other by the Th1/Th17 (T helper 1 and T helper 17) response, but both conditions can switch phenotype, especially when one of them is treated with biologic therapy targeted at only one of these axes. Objective: to report the case of a patient with clinical and histological overlap between the two diseases, whose treatment course illustrates bidirectional phenotype switching. Case Description: a 35-year-old male lawyer presented with clinically evident atopic dermatitis and a skin biopsy compatible with psoriasis, with overlap present since the first evaluation. Methotrexate controlled the condition only partially. Secukinumab initially improved the psoriasis, but still during induction the patient developed blisters and eczema, requiring discontinuation of the drug. Cyclosporine led to near-complete remission, but its prolonged use increases the risk of chronic kidney disease, which led to gradual dose reduction combined with the introduction of dupilumab. On dupilumab monotherapy, disease control was not sustained and the lesions worsened moderately, requiring resumption of low-dose cyclosporine; from that point, the dose was tapered even more slowly until complete discontinuation about two months later. The patient currently remains on dupilumab alone, with small flares of lesions and pruritus controlled with topical corticosteroid and emollient. Discussion: the case reinforces that the immunological boundary between the two diseases is more permeable than the classic Th2 versus Th1/Th17 dichotomy suggests, and that phenotype switching must be recognized early so it is not mistaken for treatment failure. Conclusion: individualized, continuous clinical follow-up allowed cyclosporine to be tapered and discontinued, maintaining control with dupilumab alone.

Keywords: Dermatitis, Atopic; Psoriasis; Th1-Th2 Balance; Dupilumab; Secukinumab; Cyclosporine.

INTRODUÇÃO

Dermatite atópica e psoríase costumam ser descritas como polos opostos do sistema imunológico da pele, a primeira dominada pela resposta Th2 e a segunda pela resposta Th1/Th17[1]. Essa separação vem sendo questionada por estudos que mostram sobreposição clínica, histológica e molecular entre as duas doenças[2]. É nesse espaço que se encaixa o fenômeno de flip-flop, a troca de um fenótipo pelo outro, sobretudo durante o próprio tratamento, quando suprimir um eixo imunológico parece liberar o eixo oposto[3,4].

Müller e colaboradores criaram o primeiro instrumento validado para identificar esses pacientes, com peso positivo para características atópicas e negativo para psoriásicas; na validação prospectiva, com 300 pacientes do registro CK-CARE, o escore atingiu acurácia de 89,7% e sensibilidade de 100% para o grupo flip-flop[3]. A maioria dos que trocaram de psoríase para dermatite atópica estava em uso de secuquinumabe ou ustequinumabe, inibidores da interleucina 17A e das interleucinas 12/23, por um desequilíbrio entre os eixos Th2 e Th17 em que bloquear um eixo desmascara o outro[3]. Um estudo multicêntrico em 17 centros europeus e canadenses identificou 148 pacientes nessa condição: 68,2% evoluíram de psoríase para padrão

eczematoso, sob inibidores da interleucina 17 ou 23, e 31,8% evoluíram de dermatite atópica para padrão psoriasiforme, quase todos sob dupilumabe, com os inibidores de Janus quinase, sobretudo o upadacitinibe, como principal estratégia de resgate nos dois sentidos[4].

Relatos de caso isolados também documentam o fenômeno nas duas direções: o bloqueio da interleucina 17A pelo secuquinumabe já causou dermatite atópica e eczema paradoxal em pacientes psoriásicos[5,6], e o bloqueio da interleucina 4 e 13 pelo dupilumabe já causou erupções psoriasiformes e psoríase pustulosa em pacientes atópicos, alguns exigindo baricitinibe ou upadacitinibe[7,8,9,10]. Este relato tem como objetivo descrever o caso de um paciente adulto do sexo masculino cuja primeira avaliação já reunia clínica de dermatite atópica e biópsia de psoríase, e cuja trajetória terapêutica ilustra o fenômeno de flip-flop e a dificuldade de manter controle clínico sem acumular a toxicidade das terapias sistêmicas convencionais.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, advogado, 35 anos, procurou avaliação dermatológica com pápulas eritematosas, pruriginosas, confluentes, algumas descamativas e outras liquenificadas, em membros superiores e inferiores havia 8 anos, sem sucesso após corticoide tópico e oral, antialérgicos e homeopatia; o teste de contato foi positivo somente para ácaro. O quadro clínico era compatível com dermatite atópica, mas a biópsia inicial foi compatível com psoríase, com acantose regular, paraqueratose e espongiose, reunindo já na primeira avaliação elementos das duas dermatoses.

O tratamento sistêmico começou com metotrexato, 22,5 mg por semana por 6 meses, com resposta apenas parcial; novas biópsias seguiram compatíveis com psoríase. Optou-se então por secuquinumabe, inibidor da interleucina 17A, em indução de 300 mg nas semanas 0 a 4 e manutenção de 300 mg a cada 4 semanas. Houve melhora inicial, mas ao final da indução surgiram bolhas e eczematização em braços e mãos, achados compatíveis com a comutação fenotípica já descrita sob bloqueio da interleucina 17A[5,6]. O secuquinumabe foi suspenso, prescreveu-se corticoide tópico e iniciou-se ciclosporina, pela disponibilidade no serviço e cobertura pelo Sistema Único de Saúde.

A ciclosporina, 200 mg por dia (3 mg/kg), levou a quase remissão completa das lesões, restando apenas manchas hipercrômicas residuais, sem prurido. Como o uso prolongado aumenta o risco de nefrotoxicidade e de doença renal crônica[11], planejou-se retirada gradual, reduzindo a ciclosporina e introduzindo dupilumabe, anticorpo que bloqueia a subunidade alfa do receptor de interleucina 4 e inibe as interleucinas 4 e 13; o controle se manteve durante a transição.

Quando a ciclosporina foi totalmente suspensa e restou apenas dupilumabe, as lesões pioraram moderadamente, achado compatível com a comutação de dermatite atópica para psoríase sob bloqueio isolado da via tipo 2[4,7,8,9,10]. Retomou-se a ciclosporina em dose baixa, 100 mg três vezes por semana, associada ao dupilumabe em manutenção padrão, com controle satisfatório; a redução seguiu ainda mais lenta, de 3 para 2 e depois para 1 vez por semana, por cerca de dois meses, até a suspensão completa do imunossupressor. Atualmente o paciente mantém apenas dupilumabe, 300 mg a cada 14 dias, com pequenos surtos de lesão e prurido controlados com corticoide tópico e hidratante. O paciente foi informado sobre este relato o termo de consentimento livre e esclarecido autorizando o uso e a publicação dos dados clínicos de forma anonimizada, conforme exigência da comissão científica do congresso.

DISCUSSÃO

O caso ilustra o fenômeno de flip-flop por mostrar comutação nas duas direções no mesmo paciente: primeiro da psoríase para padrão eczematoso e bolhoso sob bloqueio da interleucina 17A, depois de controle tipo 2 para piora compatível com reativação dos eixos Th1 e Th17, quando a ciclosporina foi retirada e restou apenas o bloqueio da interleucina 4 e 13. Esse padrão bidirecional difere do desenho transversal dos dois principais estudos sobre o tema, mas complementa seus achados: o algoritmo de Müller e colaboradores identifica, em uma única avaliação, pacientes com fenótipo intermediário entre as duas doenças[3], e o paciente aqui descrito, com clínica atópica e biópsia de psoríase já na apresentação inicial, é exemplo direto desse fenótipo misto.

A sequência de tratamentos combina com o padrão de Torres e colaboradores: a comutação de psoríase para eczema concentrou-se em inibidores da interleucina 17, como o secuquinumabe usado aqui, enquanto a comutação oposta esteve associada a dupilumabe, como na monoterapia[4]. Chama atenção que este paciente tenha comutado nos dois sentidos ao longo de linhas sucessivas, achado raro nas coortes publicadas, sugerindo que a predisposição à troca pode se repetir a cada supressão do eixo dominante.

Tanto o algoritmo de Müller quanto o estudo de Torres apontam os inibidores de Janus quinase, sobretudo o upadacitinibe, como a estratégia de resgate mais usada após identificada a comutação[3,4]; relatos isolados descrevem bons resultados com baricitinibe e upadacitinibe em psoríase sob dupilumabe[9,10]. Neste caso, a escolha recaiu sobre a ciclosporina pela disponibilidade e cobertura pelo Sistema Único de Saúde, não por falta de eficácia dos inibidores de Janus quinase. A manutenção inicial de ciclosporina em dose baixa associada ao

dupilumabe, com desmame lento, seguiu o que Müller e colaboradores já descreveram sobre terapias combinadas eficazes em pacientes flip-flop[3], e a redução gradual, recomendada pela literatura sobre ciclosporina para reduzir nefrotoxicidade[11], permitiu a suspensão completa do imunossupressor após cerca de dois meses, mantendo o paciente controlado apenas com dupilumabe.

Por fim, o caso reforça o que Torres e colaboradores já apontavam: reconhecer cedo os sinais de comutação fenotípica evita que o quadro seja interpretado, por engano, como falha terapêutica, quando na verdade é mudança real do fenótipo inflamatório[4]. Bolhas e eczema em paciente psoriásico, ou lesões psoriasiformes em paciente atópico, devem alertar o clínico e ajudar a decidir entre suspender, associar ou trocar a terapia em curso.

CONCLUSÃO

Este relato mostra, de forma direta, o fenômeno de flip-flop entre dermatite atópica e psoríase em um único paciente ao longo de várias linhas de tratamento. A fronteira imunológica entre as duas doenças é mais permeável do que sugere a dicotomia clássica entre resposta Th2 e resposta Th1-Th17. A condução do caso, com terapia combinada individualizada e acompanhamento clínico contínuo, permitiu reduzir e por fim suspender a ciclosporina, mantendo o paciente controlado apenas com dupilumabe e resgates tópicos ocasionais, e mostra por que a vigilância clínica ativa é necessária para reconhecer cedo a comutação de fenótipo em pacientes sob terapia biológica direcionada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Qin J, Meng Z, Min W, Wang X, Zou Y. Immunological antagonism between psoriasis and atopic dermatitis: pathways, clinical implications, and therapeutic perspectives. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2025;18:3605-3619.
2. Li M, Wang J, Liu Q, Liu Y, Mi W, Li W, Li J. Beyond the dichotomy: understanding the overlap between atopic dermatitis and psoriasis. Front Immunol. 2025;16:1541776.
3. Müller S, Welchowski T, Schmid M, Maintz L, Herrmann N, Wilsmann-Theis D, et al. Development of a clinical algorithm to predict phenotypic switches between atopic dermatitis and psoriasis (the "Flip-Flop" phenomenon). Allergy. 2024;79(1):164-173.
4. Torres T, Valenti M, Balato A, Megna M, Gisondi P, Prajapati V, et al. Treatment-associated phenotype switching between psoriasis and atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2026 May 14. Epub ahead of print.

5. Roncada EVM, Brambilla VR, Filitto BF, Genta MP, Morgado de Abreu MAM. Atopic dermatitis as a paradoxical effect of secukinumab for the treatment of psoriasis. Case Rep Dermatol. 2021;13(2):336-339.

6. Neema S, Pathania V, Nyalam P, Kamboj P, Prashantha GB. Paradoxical eczema in psoriasis patients following treatment with secukinumab. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2025;91(6):809-811.

7. Liu Y, Liu L, Zhou H, Chen G, Wen C, Wu R. Pustular psoriasis induced by dupilumab: a case report. J Inflamm Res. 2024;17:6389-6394.

8. Dang N, Zheng H, Ren Y. A pediatric case of dupilumab-induced pustular psoriasis. J Dermatolog Treat. 2024;35(1). doi:10.1080/09546634.2024.2333016.

9. Kinoshita Y, Imanishi H, Oshimo T, Tsuruta D. A case of dupilumab-induced psoriasis-like eruption treated with baricitinib. Skin Health Dis. 2024;4(2):e338.

10. Cirone KD, Lovegrove FE. Dupilumab-induced psoriasis in a patient with atopic dermatitis successfully treated with upadacitinib: a case report. SAGE Open Med Case Rep. 2025;13:2050313X251317811.

11. Dutta B, Naiyer N, Das A. Cyclosporine in dermatology: evidence-based review with a special focus on recent updates. Indian J Skin Allergy. 2025;4(Suppl 1):1-36.