

Reacción liquenoide secundaria al uso de adalimumab: reporte de un caso y revisión de la literatura

Lichenoid reaction induced by adalimumab: case report and literature review

M^aC Trujillo Correa¹, A. Londoño García², CJ Velásquez Franco³, R. Restrepo Molina⁴

¹Residente III año Dermatología. Universidad Pontificia Bolivariana (UPB).

²Dermatóloga y docente. Universidad Pontificia Bolivariana.

³Internista, Reumatólogo. Unidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes. Clínica Universitaria Bolivariana. Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Facultad de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana.

⁴Dermatopatólogo. Instructor asociado Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia.

Correspondencia:

María Cristina Trujillo Correa
Calle 4 # 18-55, Apartamento 702
Medellín, Colombia
e-mail: maria_crys@hotmail.com

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 56 años, con antecedente de artritis reumatoide, quien luego de la aplicación subcutánea de adalimumab durante 3 años, presentó una reacción liquenoide secundaria a su uso. El diagnóstico fue confirmado con la histopatología y las lesiones resolvieron totalmente luego de la suspensión del adalimumab. Aunque los inhibidores del Factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) han revolucionado el manejo de algunas enfermedades autoinmunes, la aparición de erupciones cutáneas ocasionados por estos ha venido en aumento, incluyendo algunas reacciones inflamatorias de tipo de liquen plano.

(M^aC Trujillo Correa, A. Londoño García, CJ Velásquez Franco, R. Restrepo Molina. Reacción liquenoide secundaria al uso de adalimumab: reporte de un caso y revisión de la literatura. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(2):66-68)

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales, adalimumab, erupción liquenoide, erupción por drogas.

Summary

A 56-year-old woman presenting rheumatoid arthritis is reported. She complains because a lichenoid reaction secondary to subcutaneous application of adalimumab for three years. The diagnosis was confirmed with a biopsy. The lesions resolved completely after adalimumab withdrawal. Although anti-TNF alpha monoclonal antibodies have been introduced to the management of some autoimmune diseases, skin rashes because of these have been increasing, including lichen planus like inflammatory reactions.

Key words: Monoclonal antibodies, adalimumab, lichenoid eruption, drug eruption.

Caso clínico

Mujer de 56 años, que consultó por un cuadro 8 meses de evolución de lesiones hiperpigmentadas violáceas, muy pruriginosas, las cuales comenzaron en las axilas y posteriormente se extendieron a todo el cuerpo. La paciente tenía como único antecedente el diagnóstico de artritis reumatoide 5 años antes, manejada con prednisona 10 mg día y metotrexate 10 mg semanales, terapia a la que dos años después se adicionó adalimumab (Humira®). Dos años y medio después de su uso aparecen las lesiones anteriormente descritas.

Al examen físico presentaba placas purpúricas de 6,0 cm de diámetro en axilas, región submamaria, abdomen y piernas (Figura 1). El anti-TNF fue suspendido por el servicio de reumatología un mes antes de la consulta a dermatología, con mejoría parcial de su cuadro clínico. Con el diagnóstico presuntivo de una reacción liquenoide secundaria al uso de anti-TNF se realizó una biopsia de piel la cual confirmó el diagnóstico clínico al observarse infiltrado inflamatorio mononuclear subepitelial con daño de los queratinocitos basales (Figura 2). Tres meses después de la suspensión del adalimumab, se resolvieron completamente las lesiones, sin



Figura 1. Placas violáceas de aspecto liquenoide en axila y muñeca.

la necesidad de usar otros medicamentos tópicos ni orales. En cuanto a su enfermedad de base se continuó el manejo con metotrexate y prednisona.

Comentario

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citoquina proinflamatoria que juega un papel importante en el equilibrio inmune normal y en la patogénesis de muchas enfermedades autoinmunes. La creación de anticuerpos monoclonales contra el TNF- α ha revolucionado el manejo de entidades como la artritis reumatoidea, la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Crohn, la psoriasis y la artritis psoriática. Sin embargo, en los últimos años se han reportado una gran variedad de reacciones cutáneas secundarias al uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF alfa)[1].

Aunque una de las principales indicaciones en dermatología de los anti-TNF es la psoriasis, se han descrito más de 120 casos de psoriasis inducida por estos medicamentos, fundamentalmente la palmo-plantar, además de otras formas clínicas de reacciones cutáneas, entre las que se incluyen eczemas, lupus inducido por medicamentos, vasculitis leucocitoclástica, dermatitis granulomatosa intersticial, pitiriasis rosada, dermatitis herpetiforme, granuloma anular, eritema multiforme, erupciones acneiformes, algunas infecciones estafilocócicas, herpéticas y de origen micótico (tiña corporis y versicolor) y erupciones liquenoides[1-3].

En la literatura revisada, las erupciones tipo liquen plano confirmadas por biopsia, producidas por anti-TNF, son poco comunes, con 13 casos reportados hasta ahora. Están afectados los hombres y las mujeres. Entre los medicamentos implicados se encuentran el infliximab, etanercept, adalimumab y el lenercept, con aparición de las lesiones entre tres semanas y 16 meses luego de iniciado el tratamiento. Se han descrito en todas las enfermedades en las cuales están indicados los anti-TNF, especialmente en pacientes con artritis reumatoidea y

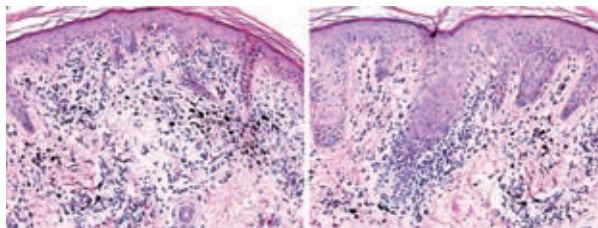


Figura 2. Microfotografías a mediano aumento en la que se observa epidermis con vacuolización y daño de los queratinocitos basales, asociado a un infiltrado subepitelial de células linfoides. Hay además numerosos melanófagos (H-E 100x).

espondilitis anquilosante[1, 4-11]. Aunque todas las reacciones cutáneas producidas por anti-TNF son histológicamente del tipo de reacción de interfase del tipo de un liquen plano, clínicamente son muy heterogéneas en su presentación pudiéndose clasificar en tres grupos según su apariencia clínica: lesiones con características clínicas similares al liquen plano[4-7], aquellas con morfología macular o papular inespecíficas, incluyendo placas eritemato-descamativas y exantema maculopapular[8, 9] y lesiones con aspecto típico de una psoriasis, pero que los hallazgos histopatológicos muestran características de liquen plano[12, 13]. En algunos casos pueden comprometer la mucosa oral con formas reticuladas o en placas blanquecinas[6, 10, 11].

La causa por la cual se produce esta reacción inflamatoria paradójica durante la terapia con anti-TNF no se conoce. Algunos estudios han demostrado niveles elevados de TNF en el plasma de los pacientes con liquen plano, y otros argumentan la resolución de lesiones de liquen plano luego del uso de anti-TNF, lo que sugiere que las reacciones liquenoides secundarias a estos no son esperadas[14, 15]. Se cree que en algunos individuos genéticamente seleccionados el TNF es fundamental para mantener el equilibrio inmune, y al inhibirlo con los anti-TNF, se activa la formación de otras citoquinas como mecanismo de compensación, entre ellas el interferón alfa, que inducen la activación de linfocitos T citotóxicos CD8+ y células dendríticas, que llevan a la apoptosis de los queratinocitos[16, 17]. Existe un reporte reciente de liquen plano en un paciente con hepatitis C, inducido por interferón, reiterando la participación de esta citoquina en la patogénesis del liquen plano[18]. Otro autor ha demostrado que el adalimumab induce apoptosis *in vivo* e *in vitro* de los linfocitos que expresan TNF en su membrana celular. Así, la presencia de TNF en la membrana de los queratinocitos los hace blanco de destrucción por el anti-TNF[19].

El pronóstico de las erupciones liquenoides es bueno, una vez sea suspendido el anti-TNF implicado, con reso-

lución en el 75% los casos, como ocurrió en nuestra paciente, o mejoría en los restantes[5-7, 9, 11]. En los casos en los cuales se continúa con el medicamento, el 50% de los pacientes experimentan una regresión completa de las lesiones y otro 50% reportan mejoría parcial, lo que cuestiona la necesidad de suspender la terapia en un paciente con una enfermedad autoinmune con gran actividad. La decisión de continuar o suspender la terapia se basa en la extensión de la reacción liquenoide y la severidad de la enfermedad de base[4, 8, 10].

Conclusión

Se presenta el caso de una paciente con artritis reumatoide que presentó una reacción liquenoide secundaria al uso de adalimumab, luego de 3 años de haber iniciado el medicamento, con mejoría total al suspenderlo. Aunque no se conoce la causa por la cual aparecen este tipo de erupciones, estas deben ser consideradas dentro de los diagnósticos diferenciales de todo paciente que presente lesiones en piel y en mucosas similares al liquen plano y que concomitantemente estén en tratamiento anti-TNF.

Bibliografía

- Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, Masterpol KS, Scheinman PL, Staderker MJ et al. Lichen planus-like eruptions: An emerging side effect of tumor necrosis factor- antagonists. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 104-11.
- Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthema: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 1-14.
- Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Rowert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007; 156: 486-91.
- Vergara G, Silvestre JF, Bettloch I, Vela P, Albares MP, Pascual JC. Cutaneous drug eruption to infliximab: report of 4 cases with an interface dermatitis pattern. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1258-9.
- Bovenschen JH, Kop EN, Van De Kerkhof PC, Seyger MM. Etanercept-induced lichenoid reaction pattern in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 381-3.
- De Simone C, Caldarola G, D'Agostino M, Rotoli M, Capizzi R, Amerio P. Lichenoid reaction induced by adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 626-7.
- Battistella M, Rivet J, Bachelez H, Liote F. Lichen planus associated with etanercept. *Br J Dermatol* 2008; 158: 188-90.
- Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatology* 2003; 206: 388-90.
- Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, van Riel PL. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R666-76.
- Moss AC, Treister NS, Marsee DK, Cheifetz AS. Clinical challenges and images in GI: oral lichenoid reaction in a patient with Crohn's disease receiving infliximab. *Gastroenterology* 2007; 132: 488-9.
- Lebas D, Staumont-Salle D, Solau-Gervais E, Flipo RM, Delaporte E. Cutaneous manifestations during treatment with TNFalpha blockers: 11 cases [French]. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134: 337-42.
- Seneschal J, Lepreux S, Bouyssou-Gauthier ML, Heliot-Hosten I, Economu A, Dehais J, et al. Psoriasiform drug eruptions under anti-TNF treatment of arthritis are not true psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 77-80.
- Verea MM, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT, Porta A, Fonseca E. Psoriasiform eruption induced by infliximab. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 54-7.
- Erdem MT, Gulec AI, Kiziltunc A, Yildirim A, Atasoy M. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha in lichen planus. *Dermatology* 2003; 207: 367-70.
- Yarom N. Etanercept for the management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 121.
- De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- alpha inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007; 143: 223-31.
- Fiorentino DF. The yin and yang of TNF-alpha inhibition. *Arch Dermatol* 2007; 143: 233-6.
- Pinto JM, Marques MS, Correia TE. Lichen planus and leukocytoclastic vasculitis induced by interferon alpha-2b in a subject with HCV-related chronic active hepatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 193-5.
- Vigna-Pérez M, Abud-Mendoza C, Portillo-Salazar H et al. Immune effects of therapy with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2006; 141: 372-80.