

Tacrolimus tópico, tratamiento alternativo para liquen plano erosivo de mucosa resistente a corticoides: A propósito de un caso

Ana Riaño Argüelles ¹, Raúl Martino Gorbea ², María Eugenia Iglesias Zamora ³, Joaquín Garatea Crelgo ²

(1) Médico Interno Residente de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Virgen del Camino de Pamplona

(2) Médico Adjunto Especialista de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Virgen del Camino de Pamplona

(3) Médico Adjunto Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital de Navarra. Pamplona

Correspondencia:

Dra. Ana Riaño Argüelles

Plaza Rafael Alberti nº 9 1º C

31010 Barañain (Navarra)

E-mail: anara_teverga@hotmail.com

Recibido: 9-10-2005

Aceptado: 3-06-2006

Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed
-EMBASE, Excerpta Medica
-Indice Médico Español
-IBECS

Riaño-Argüelles A, Martino-Gorbea R, Iglesias-Zamora ME, Garatea-Crelgo J. Topic tacrolimus, alternative treatment for oral erosive lichen planus resistant to steroids: A case report. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E462-66.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-6946

RESUMEN

El liquen plano es una enfermedad mucocutánea de etiología desconocida y patogenia autoinmune. Existen tres variantes de liquen plano: la forma reticular, la forma en placas y la forma atrófico-erosiva. El curso es crónico con frecuentes reactivaciones. Afecta con más frecuencia a mujeres en la 4ª década de la vida y superiores. El diagnóstico se basa en la identificación clínica de las lesiones junto a el estudio histopatológico (degeneración hidrópica de la capa basal, infiltrado de linfo-plasmocitario y ausencia de signos de displasia). Su alta prevalencia (0,5-2%), su carácter recurrente y el potencial riesgo de transformación maligna explican el gran número de opciones terapéuticas disponibles.

Presentamos un caso de liquen plano erosivo, de mucosa oral, resistente a múltiples tratamientos, fundamentalmente corticoideos. En el plazo de 15 días respondió a la administración de tacrolimus al 0,1% en aplicación tópica. El artículo pretende señalar la indicación novedosa del principio activo tacrolimus, un inmunosupresor inhibidor de la calcineurina, que se ha demostrado eficaz en la solución de las lesiones erosivas.

Palabras clave: *Liquen plano erosivo oral, tacrolimus tópico oral.*

ABSTRACT

The lichen planus is a mucocutaneous disease with unknown etiology and auto-immune pathogenia. There have been three variants of lichen planus: the reticular, the plaque-like and the atrophic-erosive lesions. It's a chronic disease with acute relapses that generally affects more frequently to women from the forties. The diagnostic is based on the clinic identification of the lesions joined with the histopathologic study (basal cells hidropic degeneration, linfoplasmocitic infiltration and absence of displasy signs). The great number of therapeutic options are explained for its high prevalency (0.5-2%), its recurrence and its risk for malignant transformation.

We present a case of oral erosive lichen planus, refractory to numerous treatments, mainly corticosteroids. During 15 days the lesion responded to the administration of a 0.1% tacrolimus in topic application. This article tries to show the new indication of tacrolimus, a calcineurin inhibitor immunosuppressor, that it is effective in the erosive lesions treatment.

Key words: *Oral erosive lichen planus, oral topic tacrolimus.*

INTRODUCCION

El liquen plano es un trastorno crónico de etiología desconocida que afecta del 0.5 al 2% de la sociedad (1). Se suele desarrollar la enfermedad en una edad comprendida entre los 30 a los 70 años, correspondiendo de un 52 a un 80 % de los casos a pacientes de sexo femenino (2).

Su patogenia responde a una enfermedad autoinmune mediada por células T que ataca a las células basales de la mucosa y/o piel por mecanismo de hipersensibilidad retardada (1).

La forma oral es más frecuente, resistente y persistente que la forma cutánea. Las localizaciones orales más típicas son la mucosa yugal, la lengua y la encía adherida en su vertiente vestibular. Se reconocen tres variedades de liquen plano, que por orden creciente de gravedad y sintomatología son: la forma reticular, la forma en placas y la forma atrófico-erosiva.

El manejo terapéutico clásico del liquen plano erosivo está basado principalmente en la aplicación de corticoesteroides tópicos o inyectados de forma intralesional. Como agente inmunosupresor también se ha administrado la ciclosporina. Otras alternativas al tratamiento son las cremas a base de retinoides (vitamina A), anti-inflamatorios o antipruríticos. Los enjuagues con lidocaina viscosa consiguen al menos aliviar los síntomas. Incluso en algunos casos puede aplicarse la luz ultravioleta.

CASO CLINICO

Paciente, mujer, de 68 años de edad, remitida a nuestra consulta por presentar lesiones ulcerativas, de aspecto reticulado, en bordes laterales de la lengua de dos años y medio de evolución (figura 1 y 2). Dichas lesiones resultaban muy dolorosas ocasionando una pérdida de peso de hasta 10 kg., por la dificultad para la ingesta y la imposibilidad de usar su prótesis dental. Presentaba lesiones menos ulcerativas en labio superior y en mucosa genital. Como antecedentes personales cabe destacar el diagnóstico de hepatitis C hace 12 años.

Se practicó una biopsia del área ulcerada. El informe fue de úlcera inespecífica aunque se observó un infiltrado linfocítico en banda, pérdida de revestimiento epitelial y ausencia de lesión ampollosa en los cortes por congelación. El estudio por inmunofluorescencia resultó negativo así como los anticuerpos anti-sustancia intercelular.

Apoyándonos en el aspecto clínico de la lesión, que hacia sospechar un liquen erosivo, se inició tratamiento con corticoides tópicos (acetónido de triamcinolona al 0,1% en orabase 2 aplicaciones/12h) sin lograr mejoría clínica alguna. Solicitamos interconsulta al Servicio de Dermatología que ratificó el diagnóstico clínico y a la vista de su experiencia con estas lesiones, decide instaurar terapia con tacrolimus tópico, excipiente pomada, al 0.1% 1 aplicación/día nocturna. La mejoría clínica y macroscópica a los 15 días de iniciar el tratamiento son evidentes (figura 3 y 4). Dada la buena respuesta al tratamiento, y tras varios controles ambulatorios, se decidió mantener otro mes más la terapia.



Fig. 1. Visión frontal de la lesión en el momento de consulta. Nótese, a parte de las lesiones linguales en ambos bordes laterales, la afectación del labio superior.



Fig. 2. Visión lateral derecha donde se puede observar el carácter ulcerativo y reticulado de las lesiones.



Fig. 3. Visión frontal tras 15 días de tratamiento con tacrolimus tópico.



Fig. 4. Visión lateral derecha a los 15 días de tratamiento, la mejoría resulta evidente.

Tras mes y medio de tratamiento con tacrolimus de forma ininterrumpida, surgió un nuevo brote que se redujo en cinco días. Tres meses después continúa asintomática y con tratamiento.

Sin embargo, la paciente no toleró el tratamiento con tacrolimus al 0,1% en sus lesiones genitales y precisó rebajar la posología de tacrolimus al 0,03%.

DISCUSION

Los pacientes afectos de liquen plano a menudo sobrepasan los 40 años y según las series, de un 50 a un 80% de los casos pertenecen al sexo femenino (2). Las localizaciones más típicas son la mucosa yugal, la lengua y la encía adherida en su vertiente vestibular.

Como factores predisponentes del liquen plano se han señalado asociaciones con determinados antígenos de histocompatibilidad, sobre todo con los del tipo HLA-DR que se revelan con un infiltrado en banda más intenso (2). Entre los factores desencadenantes aparecen el estrés, fármacos (sales de oro, AINES) o ciertos materiales de restauración en odontología.

El mecanismo patogénico más aceptado del liquen plano estriba en la inducción de las células basales por factores aún poco conocidos (un daño tisular, drogas, γ interferon producido por linfocitos activados no específicamente...). Tras éste estímulo, las células basales inician la producción de antígenos de superficie clase II del tipo HLA-DR, que normalmente no poseen, interaccionando con los linfocitos como si de una célula de Langerhans se tratara. Se inicia, de esta forma, una respuesta autoinmunitaria mediada por células (3). La hipótesis inmunopatogénica toma aún más importancia al descubrir frecuentemente una asociación del liquen plano con otros procesos autoinmunes (miastenia gravis, síndrome de Sjögren, colitis ulcerosa...).

Asimismo se han descrito casos de asociación del liquen plano con enfermedades hepáticas, en algunos casos con hepatitis C, si bien no existe una correlación estadística claramente significativa (3). Aunque no puede detectarse el genoma viral en el epitelio de los pacientes con liquen plano, parece ser que actúa de forma indirecta alterando el porcentaje de linfoquinas (aumenta el porcentaje de TNF- α y reduce el de IL-1, INF- γ e IL-8) (4).

Estudios recientes (5) explican la relación entre el estado psicológico del paciente y las lesiones de liquen plano, que frecuentemente se observa en la práctica clínica diaria. En pacientes con algún tipo de alteración del estado del ánimo existe un aumento estadísticamente significativo en el número de linfocitos T CD4+ memoria y una clara tendencia a padecer las formas atrófico-erosivas. Según este estudio se podría sugerir un modelo patogénico en el que la alteración psicológica produjese un impacto sobre el sistema neuroendocrino, que influiría sobre las subpoblaciones linfocitarias.

Algunos autores describen una posible implicación del metabolismo lipídico en la patogénesis y evolución de las lesiones de liquen plano oral, puesto que existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de colesterol y de

VLDL en pacientes con liquen plano oral con respecto a controles sanos (6).

La forma erosiva, caso que nos ocupa, es la variante con mayor sintomatología y la segunda en frecuencia tras la reticular. Produce úlceras sobre un fondo eritematoso con algún foco hiperqueratósico. Debido a que se produce una destrucción de las células basales de la mucosa es posible encontrar la formación de vesículas y la aparición de signo de Nikolsky +. Nuestra paciente explicaba una evolución descamativa periódica de sus lesiones, motivada quizá por esta situación de fallo en el soporte celular basal.

El diagnóstico es clínico y debe confirmarse mediante la práctica de una biopsia, que será más significativa si se toma de una zona eritematosa que del mismo núcleo de la úlcera, debido a que en ésta se han perdido las capas epiteliales y existe una inflamación secundaria. El estudio histológico de la biopsia observará en superficie un epitelio muy fino, unido al tejido conectivo por una lábil capa basal que presenta degeneración hidrópica por el efecto citotóxico de las células T sobre las células basales. Estas áreas con epitelio fino se alternan con otras denudadas, donde el epitelio ha desaparecido y sólo se observa un tejido conectivo rico en vasos y un profuso infiltrado inflamatorio de células linfoplasmocitarias (7). La inmunofluorescencia no es útil en estos casos al no verse implicados autoanticuerpos en el proceso.

Es necesario realizar un diagnóstico diferencial entre la forma erosiva y la eritroplasia como traducción clínica de una displasia. Hay quien considera el liquen erosivo como una lesión premaligna. La transformación maligna hacia un carcinoma escamoso ocurre entre el 1 y el 3% de los casos, sobre todo cuando la lesión se localiza en lengua. Otras enfermedades con las que se aprecia similitudes clínicas son: el penfigoide, el pénfigo vulgar, la estomatitis crónica ulcerativa e incluso la candidiasis crónica (8).

El tratamiento de esta patología es muy variado, buscando principalmente el cese o la disminución de la sintomatología y secundariamente la desaparición total o parcial de la lesión. Aunque se ha basado tradicionalmente en la terapia inmunosupresora con corticoides tópicos o inyectados de forma intralesional, no existe un grupo terapéutico de elección dada la variabilidad de respuesta en cada paciente. Otras opciones de tratamiento son aplicación de ciclosporina, análogos de la vitamina A, anti-inflamatorios tópicos etc. Entendiendo la patogenia es fácil comprender la alta tasa de recurrencia que tiene la enfermedad.

En lesiones resistentes a esta terapia convencional, como el caso que presentamos, se han descrito los beneficios del tacrolimus al 0,1% aplicado de forma tópica. La posología varía según los estudios desde una vez al día hasta cuatro aplicaciones diarias (9-11). Tacrolimus es producido por el *Streptomyces tsukubaensis* (12) y pertenece a la familia de los macrólidos. Tiene una acción inmunosupresora similar a la ciclosporina, aunque penetra más en mucosa y es de 10 a 100 veces más potente que ésta (1). Actúa inhibiendo la primera fase de activación de los linfocitos T, puesto que se fija a una inmunofilina, la FKBPB 12, formando un

complejo que inhibe la actividad de fosfatasa de la calcineurina. Este enzima cataliza una reacción de desfosforilación crítica para la transcripción de diversas linfocinas (IL-2, IL3 IL-4...) activadoras de los linfocitos T y B. Al reducirse los niveles de activadores de células T, se reduce la respuesta proliferativa de estas células frente a antígenos y mitógenos.

El tacrolimus tópico es un principio activo de demostrada eficacia en el tratamiento de la dermatitis atópica que no responde a terapia convencional. Recientemente se utiliza de forma tópica oral, sin que sea ésta una vía de aplicación reconocida por el fabricante, para lesiones liquenoides que también son resistentes al tratamiento convencional. En este sentido debe ser prescrito acogiéndose al concepto de "uso compasivo" entendiéndose por tal las utilidades en pacientes aislados, y al margen de un ensayo clínico, de medicamentos en investigación para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considere indispensable su utilización.

La disminución de los síntomas, tras el tratamiento con tacrolimus tópico, es perceptible dentro del primer mes de tratamiento. Las recurrencias comienzan entre los 6 a los 12 meses de la suspensión del principio activo, aunque en este caso parece que ya no son tan resistentes a la terapia convencional. Si se consultan estudios acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento con tacrolimus a largo plazo (9), se llega a la conclusión de que tras la aplicación dos veces diarias de tacrolimus al 0,1% durante 8 semanas un 94% de los pacientes manifiestan una mejoría clínica. Aunque en las 8 primeras semanas se consigue un óptimo control de la sintomatología, es necesario prolongar el tratamiento de una forma intermitente para lograr la remisión. Debemos añadir que el tratamiento con tacrolimus se revela como una alternativa terapéutica eficaz y segura, debido a su baja absorción sistémica (9) y a la escasa incidencia e importancia de sus efectos secundarios entre los que se encuentran cierta sensación urente en la zona de aplicación (16%), alteración transitoria del sentido del gusto (8%) y pigmentación reversible de la zona tratada (por un aumento del número de los melanocitos y de la melanogénesis) (9, 13). El único efecto secundario no relacionado con el lugar de aplicación es el de la aparición de cefalea intermitente en un 4% de los pacientes tratados (9). Múltiples efectos secundarios, que no superan el 1% de frecuencia, pueden ser descritos en relación con la administración cutánea, no oral, (alopecia, incremento de ALT y AST, reacción anafiláctica, neumonía, depresión...) Diversas publicaciones asocian al tratamiento tópico con tacrolimus un mayor riesgo a desarrollar desórdenes linfoproliferativos y diversos tumores cutáneos. Si se consulta la información de la industria farmacológica del tacrolimus (protopic®) se comprueba la existencia de estudios realizados en animales a este respecto. Un estudio carcinogénico del efecto dérmico del tacrolimus (0,03-3%) sobre ratones, durante 104 semanas, concluyó que no existen diferencias estadísticamente significativas en la elevación de la incidencia de tumores cutáneos pero sí en la de linfomas pleomórficos

e indiferenciados de piel, cuando las dosis de aplicación eran máximas. Sobre los efectos en el embarazo y la lactancia, no existen estudios bien controlados sobre mujeres aunque se sabe que atraviesa la placenta y pasa a leche materna, produciendo disfunción renal e hipercalemia en el feto. Su uso en este tipo de pacientes debe estar justificado clínicamente y asegurar que el beneficio del tratamiento sea superior al potencial riesgo fetal (14).

En artículos recientes (12) se aboga por el uso del pimecrolimus, fármaco de la misma familia que el tacrolimus aunque con una unión menos firme a la proteína FKBPB 12 que él, lo que se refleja en una menor potencia. Por este motivo, la sensación urente que provoca es menor que la del tacrolimus. De más reciente actualidad se encuentra el tratamiento del liquen plano oral con terapia fotodinámica aplicada tras la inyección de azul de metileno sobre la lesión. Una vez realizada la inyección, el azul de metileno es captado por las células inflamatorias. Se programa posteriormente la longitud de onda del láser para que actúe específicamente sobre el azul, de tal manera que su aplicación induce a las células inflamatorias a la apoptosis (15).

Por tanto, en una patología tan prevalente como el liquen plano, con posibilidad de transformación maligna, el tacrolimus puede ofrecerse como una terapia alternativa, eficaz y segura, a considerar cuando las lesiones sean rebeldes al tratamiento convencional.

BIBLIOGRAFIA

1. Edwards PC, Kelsch R. Oral Lichen Planus: Clinical presentation and Management. *J Can Dent Assoc* 2002;68:494-9.
2. Bagán Sebastián JV, Cerero Lapiedra R. Liquen plano oral. En: Bagán Sebastián JV, Ceballos Salobreña A, Bermejo Fenoll A, Aguirre Urizar JM, Peñarrocha Diago M, eds. *Medicina Oral*. Barcelona: Masson;1995. p. 202-19.
3. Bagán JV, Aguirre JM, del Olmo JA, Milián A, Peñarrocha M, Rodrigo JM, et al. Oral lichen planus and cronic liver disease. A clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. *Oral Surg* 1994;78:337-42.
4. Femiano F, Scully C. Functions of the cytokines in relation oral lichen planus-hepatitis C. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:E40-4.
5. Gandara Rey J, García García A, Blanco Carrion A, Gandara Vila P, Rodríguez Nunez I. Cellular immune alterations in fifty-two patients with oral lichen planus. *Med Oral* 2001;6:246-62.
6. Blanco A, Gandara JM, Rodriguez A, Garcia A, Rodriguez L. Biochemical alterations and their clinical correlation to oral lichen planus. *Med Oral* 2000;5:238-49.
7. Bagán Sebastián JV, Jiménez Soriano Y, Milián Masanet MA. Liquen plano oral. En: Bermejo Fenoll A, eds. *Medicina bucal*. Madrid: Editorial Síntesis; 2000. p. 198.
8. Marx RE, Stern D. Immune-Based Diseases. En: Marx RE, Stern D, eds. *Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment*. Hong-Kong: Quintessence Books; 2003. p. 156-62.
9. Hodgson TA, Sahni N, Kaliakatsou F, Buchanan JA, Porter SR. Long-term efficacy and safety of topical tacrolimus in the management of ulcerative/erosive oral lichen planus. *Eur J Dermatol* 2003;13:466-70.
10. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1335-8.
11. Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:35-41.
12. Swift JC, Rees TD, Plemons JM, Hallmon WW, Wright JC. The effectiveness of 1% pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus. *J Periodontol* 2005;76:627-35.
13. Fricain JC, Sibaud V, Campana F, Lepreux S, Taïeb A. Mucosal pigmentation after oral lichen planus treatment with topical tacrolimus. *Dermatology* 2005;210:229-32.
14. Astellas Pharma.org (homepage on the internet). United States: Focus on protopic (tacrolimus). Full prescribing information. Healthcare Professionals.c.2005. Available from: <http://www.protopic.com/physician/facts.html>.
15. Aghahosseini F, Arbabi-Kalati F, Fashtami LA, Fateh M, Djavid GE. Treatment of oral lichen planus with photodynamic therapy mediated methylene blue: a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:126-9.