



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Rescate con rituximab en paciente con liquen plano esofágico refractario

Silvia Goñi Esarte^{a,*}, Antonio Arín Letamendía^b, Juan José Vila Costas^b,
Francisco Javier Jiménez Pérez^b, David Ruiz-Clavijo García^b, Juan Carrascosa Gil^a
y María Luz Almendral López^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Zumárraga, Zumárraga, Guipúzcoa, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 19 de mayo de 2012; aceptado el 25 de julio de 2012

Disponible en Internet el 8 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Liquen plano;
Esófago;
Disfagia;
Rituximab

KEYWORDS

Lichen planus;
Esophagus;
Dysphagia;
Rituximab

Resumen El liquen plano esofágico (LPE) es una entidad poco frecuente cuya prevalencia se desconoce, que puede en ocasiones estar subestimada por los hallazgos sutiles e inespecíficos en las exploraciones realizadas. Las lesiones orales rara vez se extienden para afectar a la mucosa esofágica pero, cuando lo hacen, provocan disfagia y odinofagia. Esta infrecuente afectación del liquen plano conlleva un retraso en el diagnóstico y un tratamiento inadecuado. Se presenta el segundo caso (en nuestro conocimiento) de una paciente de 59 años con LPE, con buena respuesta al tratamiento con rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido específicamente contra la proteína CD20 presente en los linfocitos B.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Rituximab as rescue therapy in refractory esophageal lichen planus

Abstract Esophageal lichen planus (ELP) is a rare condition with unknown prevalence that can sometimes be underestimated due to the subtle and nonspecific findings of diagnostic workup. Oral lesions rarely extend to the esophageal mucosa, but when they do, the most frequent symptoms are dysphagia and odynophagia. There is often a significant delay in diagnosis and inadequate treatment. We report the case of a 59-year-old woman diagnosed with ELP, successfully treated with rituximab, a chimeric monoclonal antibody that depletes CD20+B cells. To our knowledge, this is only the second report of this treatment in ELP.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida que afecta principalmente a la piel, las uñas,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sgesarte@hotmail.com (S. Goñi Esarte).



Figura 1 Lesiones erosivas con bordes bien definidos en la mucosa yugal.

el pelo y las mucosas (principalmente oral y genital), siendo la afectación esofágica mucho menos frecuente. Los pacientes con liquen plano esofágico (LPE) son fundamentalmente mujeres de mediana o avanzada edad y suelen presentar afectación oral concomitante¹. Los síntomas más frecuentes son la disfagia y la odinofagia². Los hallazgos endoscópicos más frecuentes son las erosiones, los exudados, las pseudomembranas y la estenosis. El curso de la enfermedad es típicamente crónico y recidivante, requiriendo tratamiento inmunosupresor local o sistémico (principalmente corticoides, pero también está descrito el uso de ciclosporina, azatioprina, tacrolimus o retinoides) y dilataciones endoscópicas repetidas por estenosis esofágicas. El retraso en el diagnóstico permite un estado inflamatorio continuado y por consiguiente, la persistencia de la disfagia.

Observación clínica

Describimos el caso de una mujer de 59 años con disfagia desde el año 2003. Inicialmente refería síntomas atípicos de reflujo gastroesofágico, caracterizados por molestias retroesternales y dificultad variable para la deglución, por lo que se realizó una gastroscopia en la que se observó esofagitis péptica grado B. Se completó el estudio con una pHmetría con resultado normal (índice de DeMeester de 6,9). Se pautó tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en dosis estándar, a pesar de lo cual persistía la disfagia. Se volvió a practicar una gastroscopia en julio de 2005, observándose la mucosa esofágica en toda su longitud de coloración blanquecina y aspecto atrófico, que se desprendía con facilidad dejando ver una mucosa eritematosa subyacente. A pesar de que estos hallazgos no eran los típicos observados en la enfermedad por reflujo, las biopsias obtenidas indicaban esofagitis péptica.

En el año 2007 la paciente acudió a urgencias por lesiones orales erosivas dolorosas de 2 semanas de evolución, cuya aparición coincidió con la colocación de implantes dentales. En la exploración presentaba numerosas lesiones erosivas con bordes bien definidos en la lengua y ambos lados de la mucosa yugal (fig. 1), que resultaban muy dolorosas al tacto. Fue diagnosticada de brote agudo de liquen erosivo bilateral, iniciándose tratamiento con solución acuosa de

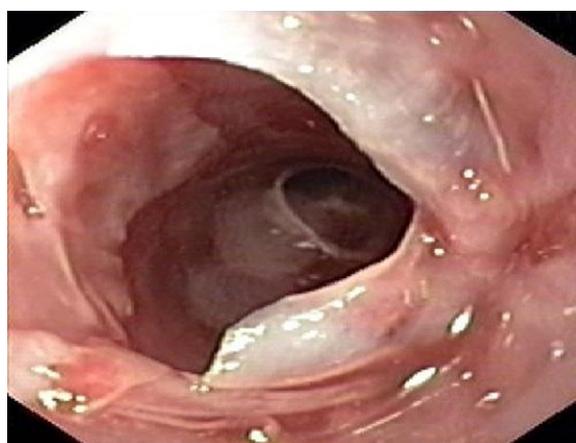


Figura 2 Mucosa esofágica friable y ulcerada con pseudomembranas superficiales que se desprenden fácilmente.

propionato de clobetasol al 0,05% y enjuagues de nistatina con clara mejoría de la sintomatología. Ese mismo año es valorada por el servicio de ginecología por prurito intenso, coitorragia y dispareunia; en la exploración presentaba vulva de aspecto atrófico y enrojecida, siendo diagnosticada de liquen escleroatrófico. Estos síntomas mejoraron significativamente con la aplicación de corticoides tópicos. Así mismo fue valorada en el servicio de dermatología por presentar múltiples placas de alopecia cicatricial de forma parcheada en el cuero cabelludo. Todas estas manifestaciones clínicas en su conjunto eran consecuencia de la afectación de la misma enfermedad en diferentes niveles.

Durante este tiempo, desde el punto de vista digestivo, la paciente continuaba en tratamiento con IBP con un control parcial de la sintomatología, sin embargo no había acudido a revisión a consulta. En 2009, a pesar de encontrarse en tratamiento con IBP en dosis elevadas (tratamiento intensificado por su médico de atención primaria), presenta un empeoramiento de la sintomatología con disfagia para sólidos, por lo que es derivada a la consulta de digestivo. Se repitió un nuevo estudio endoscópico que mostraba una mucosa muy patológica y friable, con desprendimiento de membranas superficiales al roce con el endoscopio (fig. 2), y una estenosis parcial no franqueable con el mismo en el tercio medio esofágico. El estudio histológico fue inespecífico, y revelaba un infiltrado moderado de linfocitos entre las células epiteliales, focalmente más denso en la zona correspondiente a las capas basales del epitelio, que podía corresponder a una afectación esofágica por liquen plano. Tras estos hallazgos se inició tratamiento con prednisona por vía oral en dosis de 1 mg/kg/día, apreciando una franca mejoría inicial de la disfagia. Simultáneamente con los corticoides se inició tratamiento con azatioprina con el fin de poder retirar el tratamiento con los primeros, y la paciente presentó un cuadro de pancreatitis, por lo que tuvo que ser suspendido.

En septiembre de 2010 se pautó tratamiento con corticoides tópicos (1.000 µg de propionato de fluticasona dividido en 2 tomas al día), a pesar de lo cual presentaba diariamente episodios de impactación esofágica de alimentos que se acompañaban de dolor retroesternal penetrante en ocasiones muy intenso, que se resolvían con el paso del bolo alimenticio al estómago. Ante la persistencia de las manifestaciones clínicas, se inició de nuevo tratamiento

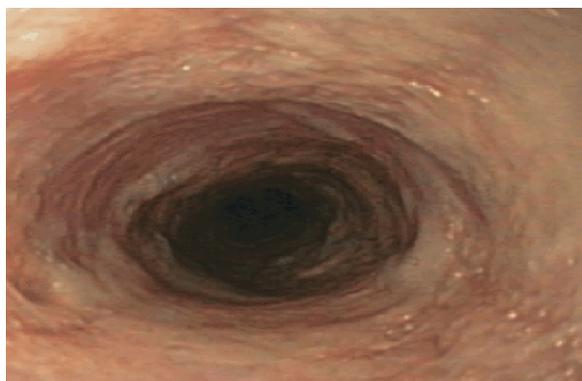


Figura 3 Gastroscopia tras el tratamiento con rituximab que muestra una mucosa de aspecto cicatricial.

con prednisona en dosis elevadas asociado con metotrexato por vía oral. En las revisiones efectuadas durante el año 2011 refería empeoramiento clínico con exacerbación de la disfagia que condicionaba molestias persistentes desencadenadas por las crisis de impactación de algunos alimentos en el esófago, lo que se había traducido en una limitación importante de la ingesta. La paciente refería así mismo intolerancia digestiva a metotrexato, por lo que fue suspendido. Los resultados analíticos realizados, incluidas las serologías del virus de la hepatitis C (VHC) (por la asociación, aunque controvertida, de este virus con el liquen plano), fueron normales. Se realizó un estudio baritado esofagográfico en el que se halló una estenosis esofágica larga que implicaba una dificultad añadida al tratamiento endoscópico.

Dada la evolución clínica tan desfavorable y la resistencia al tratamiento se solicitó la autorización para uso compasivo de rituximab. Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que depleciona los linfocitos B CD20³, previamente utilizado en el tratamiento de linfomas y otras enfermedades dermatológicas fisiopatológicamente caracterizadas también por una dermatitis de la interfase e infiltración linfocítica⁴. A pesar de que el infiltrado inflamatorio en el liquen plano está compuesto por linfocitos T, se postula una función interdependiente de los linfocitos B y T³. La paciente recibió 4 dosis intravenosas de rituximab (375 mg/m²), a intervalos de una semana, sin presentar efectos adversos. Al finalizar el tratamiento se realizó una gastroscopia bajo sedación en la que se observó una clara mejoría endoscópica, presentando un esófago de aspecto rígido, con mucosa cicatricial sin membranas, que permitía la progresión del endoscopio sin dificultad (fig. 3). A pesar de la mejoría endoscópica y tras 9 meses de seguimiento, nuestra paciente refería persistencia de la disfagia y odinofagia pero de mucha menor intensidad. Se ha efectuado una manometría esofágica para descartar un trastorno motor subyacente que pudiera justificar los síntomas de la paciente, sin encontrar alteraciones patológicas significativas.

Discusión

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida. Se ha propuesto un mecanismo autoinmunitario de linfocitos T activados dirigidos contra los

queratinocitos de la capa basal⁵. Sin embargo, existen casos asociados con procesos infecciosos, principalmente la infección por VHC, aunque esta asociación es controvertida^{6,7}, y con el uso de determinados fármacos como metildopa, penicilamina, carbamacepina, litio, etc. Afecta principalmente a la piel, las uñas, el cuero cabelludo y las mucosas. La afectación esofágica es poco frecuente y principalmente afecta a mujeres de mediana edad⁸, con disfagia secundaria a lesiones o estenosis de la mucosa esofágica con presencia concomitante de liquen plano oral. Las lesiones orales pueden aparecer en cualquier área de la mucosa oral y lingual, pero característicamente afectan a la región posterior y son bilaterales y simétricas. Las lesiones genitales ocurren aproximadamente en un 11% de los pacientes⁹. El caso que presentamos es el de una mujer de mediana edad que tenía las manifestaciones típicas del LPE, con disfagia y odinofagia de tiempo de evolución junto con afectación de las mucosas oral y genital.

Endoscópicamente el liquen plano puede presentarse de diferentes formas, como cambios mucosos sutiles (que dificultan mucho el diagnóstico) o como una mucosa friable y que sangra fácilmente con el paso del endoscopio, acompañado o no de descamación de la mucosa esofágica formando seudomembranas, como en el caso de nuestra paciente. Otros hallazgos indicativos incluyen erosiones, ulceraciones, placas blanquecinas y estenosis. Por lo tanto, ante los hallazgos endoscópicos observados en la gastroscopia realizada en 2005, ya se planteó el diagnóstico diferencial entre liquen plano con afectación esofágica, gastroenteritis eosinofílica y enfermedades ampollasas como el pénfigo. Sin embargo, el estudio anatomopatológico halló una mucosa con inflamación inespecífica, compatible con lesión por reflujo gastroesofágico. Cabe destacar que la localización de los hallazgos endoscópicos nos resulta útil para el diagnóstico diferencial porque típicamente el liquen plano afecta al tercio proximal y medio del esófago, mientras que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) suele ser distal. En el caso de nuestra paciente el esófago estaba afectado en su totalidad, lo que hacía el diagnóstico de ERGE muy improbable. Revisando la literatura médica, la histopatología del LPE es muy variable y poco concluyente, con diagnósticos inespecíficos como «esofagitis» o «inflamación crónica»^{1,10,11}, lo que lleva en numerosas ocasiones a retrasos en el diagnóstico o a diagnósticos erróneos. Los hallazgos se asemejan más a los del liquen plano oral que a los del tipo cutáneo. Dado que el esófago carece tanto de capa granular como de capa córnea, la hipergranulosis habitualmente no está presente y si existe hiperqueratosis será fundamentalmente paraqueratosis y menos ortoqueratosis⁷. Es típico encontrar un infiltrado linfocitario en banda en la lámina propia, degeneración de la capa basal y cuerpos de Civatte (queratinocitos necróticos)^{8,10}. En la descripción microscópica de la primera biopsia de nuestro caso se observaba un epitelio escamoso acantósico con algunos linfocitos y paraqueratosis. En la segunda gastroscopia se visualizó un infiltrado de células redondas linfoides entre las células epiteliales, focalmente más denso en las capas basales del epitelio. En ninguna de las biopsias se observaron cuerpos de Civatte.

En cuanto al retraso diagnóstico al que hacíamos mención, pueden pasar hasta 20 años entre el comienzo de la sintomatología y el desarrollo de la estenosis. Existen casos

descritos de intervalos de hasta 11 años entre el inicio de la disfagia y la aparición de lesiones orales¹⁰, periodo que en el caso de nuestra paciente fue de 5 años. Se estima que la media en el retraso diagnóstico es de 10 años¹.

El manejo del LPE puede resultar complejo y la mayoría de los pacientes requieren que este sea multidisciplinario, con tratamiento sistémico y endoscópico. Además, la recaída con el cese de la medicación suele ser frecuente. Entre los medicamentos utilizados se encuentran corticoides sistémicos, ciclosporina¹², azatioprina, tacrolimus, rituximab³ y retinoides sistémicos. Aunque algunos pacientes refieren un alivio sintomático con los corticoides u otros inmunosupresores, otros tienen que recibir dilataciones endoscópicas repetidas¹³. Una limitación importante en el tratamiento de esta enfermedad es la intolerancia o los efectos secundarios de los fármacos, como lo ocurrido con nuestra paciente. Esto lleva a la administración de diferentes fármacos con efectos secundarios no desdeñables y la asociación de dilataciones endoscópicas para reducir las terapias sistémicas agresivas. Sin embargo, algunos autores han propuesto que si el proceso inflamatorio no está controlado, existe un riesgo elevado de que aparezcan nuevas lesiones y estenosis con la dilatación endoscópica mediante el fenómeno de Koebner^{1,8,14,15}. En este caso, los efectos adversos que presentó la paciente con los inmunosupresores limitaron las posibilidades de tratamiento de una enfermedad poco frecuente y con escasas opciones terapéuticas. Entre las opciones terapéuticas descritas en la bibliografía, la experiencia es en general anecdótica^{3,12,15}. En nuestro caso optamos por rituximab como una opción disponible puesto que consideramos que presentaba un mejor perfil de seguridad comparado con ciclosporina¹² y tacrolimus¹⁵. Por lo tanto, rituximab pudiera considerarse una alternativa diferente en el tratamiento de pacientes con LPE que no responden o son intolerantes a los fármacos convencionales (corticoides e inmunosupresores).

Finalmente, la afectación esofágica del liquen plano es una manifestación poco común de una enfermedad cutánea frecuente. Dado que los hallazgos endoscópicos pueden ser sutiles y la histología inespecífica, existe a menudo un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, con el consiguiente malestar que esto provoca en los pacientes con esta enfermedad^{16,17}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Harewood GC, Murray JA, Cameron AJ. Esophageal lichen planus: the Mayo Clinic experience. *Dis Esophagus*. 1999;12:309-11.
2. Valdés F, Caparrini A, Calzada JM. Lichen planus with esophageal involvement. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:361-4.
3. Parmentier L, Bron BA, Prins C, Samson J, Masouvé I, Borradori L. Mucocutaneous lichen planus with esophageal involvement: successful treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody. *Arch Dermatol*. 2008;144:1427-30.
4. Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat JH, Hügli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20+ follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol*. 2001;137:269-72.
5. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol*. 2009;48:682.
6. Bigby M. The relationship between lichen planus and hepatitis C clarified. *Arch Dermatol*. 2009;145:1048-50.
7. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:175-83.
8. Abraham SC, Ravich WJ, Anhalt GJ, Yardley JH, Wu TT. Esophageal lichen planus: case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2000;324:1678-82.
9. Giménez-García R, Pérez-Castrillón JL. Liquen plano y enfermedades asociadas: estudio clínicoepidemiológico. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:154-60.
10. Jobard-Drobacheff C, Blanc D, Quencez E, Zultak M, Paris B, Ottignon Y, et al. Lichen planus of the esophagus. *Clin Exp Dermatol*. 1988;13:38-41.
11. Evans AV, Fletcher CL, Owen WJ, Hay RJ. Esophageal lichen planus. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:36-7.
12. Chaklader M, Morris-Larkin C, Gulliver W, McGrath J. Cyclosporine in the management of esophageal lichen planus. *Can J Gastroenterol*. 2009;23:686-8.
13. Menges M, Hohloch K, Pueschel W, Stallmach A. Lichen planus with esophageal involvement: a case report and review of the literature. *Digestion*. 2002;65:36-7.
14. Ukleja A, DeVault KR, Stark ME, Achem SR. Lichen planus involving the esophagus. *Dig Dis Sci*. 2001;46:2292-7.
15. Keate RF, Williams JW, Connolly SM. Lichen planus esophagitis: report of three patients treated with oral tacrolimus or intraesophageal corticosteroid injections or both. *Dis Esophagus*. 2003;16:47-53.
16. Shenfine J, Preston SR. Lichen planus in the esophagus: are we missing something? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:1043-5.
17. Chryssostalis A, Gaudric M, Terris B, Coriat R, Prat F, Chaussade S. Esophageal lichen planus: a series of eight cases including a patient with esophageal verrucous carcinoma; a case series. *Endoscopy*. 2008;40:764-8.