

Tratamiento de liquen plano con griseofulvina

Myriam Dahbar¹, Rita García Díaz², Jorge Laffargue³, Amelia Laterza²,
Marcela Bocian⁴, Fabiana Doro⁵ y Adrián M. Pierini⁶

RESUMEN: Presentamos un paciente de sexo masculino, de 15 años de edad, con diagnóstico clínico e histopatológico de liquen plano. Fue tratado con griseofulvina 500 mg/día y fenoxifenadina 120 mg/día con mejoría tanto subjetiva como objetiva al cabo del mes de tratamiento.

Se confirma la griseofulvina como alternativa terapéutica para el liquen plano.

Palabras clave: liquen plano – griseofulvina - adolescente.

SUMMARY: We present a 15-year-old male patient with lichen planus. The diagnosis was made on the basis of clinical and histopathologic features.

The patient was treated with griseofulvin 500 mg/day and fenoxifenadine 120 mg/day.

There was both alternative subjective and objective improvement in the condition of the patient within one month of therapy.

We confirm that griseofulvin provides an effective therapy for lichen planus.

Key words lichen planus -griseofulvin.-adolescent.

Arch. Argent. Dermatol. 52:23-26, 2002

INTRODUCCION

El liquen plano es una dermatosis inflamatoria de etiología desconocida. Puede afectar piel, mucosas (bucal y genital) y anexos.

Se caracteriza por la presencia de pápulas poligonales, pruriginosas, eritemato-violáceas de pocos milímetros de diámetro, distribuidas predominantemente en tronco y miembros.

Pueden observarse variaciones del patrón de la lesión de acuerdo a morfología, localización y configuración (Cuadro 1).

El comienzo del liquen plano es más frecuente en el adulto, entre los 30 y 60 años de edad. Sin embargo, su incidencia en niños y adolescentes parece aumentar en los últimos años, quizás ligado a factores de agresión psico-sociales¹⁻⁵.

CASO CLINICO

Paciente de 15 años de edad, de sexo masculino, que nos consulta por una dermatosis pruriginosa de 2 meses de evolución.

Al examen físico presenta pápulas pequeñas, aplanadas, foliculares y no foliculares, algunas con brillo, de color violáceo, pruriginosas. Se distribuyen en casi todo el tegumento, aunque con ligero predominio en tronco y miembros superiores. En glúteos y dorso de pie están

asociadas a placas eritemato-escamosas hiperpigmentadas (Fig. 1).

En el examen de las mucosas observamos placas blanquecinas, planas, no dolorosas, en la mucosa yugal. Las mucosas penéana y de ano no están comprometidas.

Laboratorio: sin particularidades. Serología para hepatitis A, B, C, citomegalovirus y Chagas negativa.

Histopatología: (Protocolo n° 01-2639) (Figs. 2 y 3) En la epidermis la capa córnea es ortoqueratósica. El estrato granuloso presenta focos de engrosamiento. El estrato espinoso es acantósico. La capa basal presenta marcada vacuolización en sus células. En la dermis papilar hay un infiltrado en banda, linfocitocítico, marcadamente epidermotropo. Se ven focos de pigmento melánico, de-

CUADRO 1 VARIACIONES DEL PATRON DE LESION EN EL LIQUEN PLANO

1. Diferencias de configuración
Anular
Lineal
2. Diferencias de localización
Mucosas
Genitales
Uñas
Cuero cabelludo
3. Diferencias en la morfología
Hipertrofico
Folicular
Atrófico
Vesicular y ampollar
Erosivo y ulceroso
Actínico
Eritematoso
Exfoliativo

¹ Médico Residente del Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.

² Médicos Principales

³ Médico Adscripto

⁴ Jefe de Residentes

⁵ Médico Residente

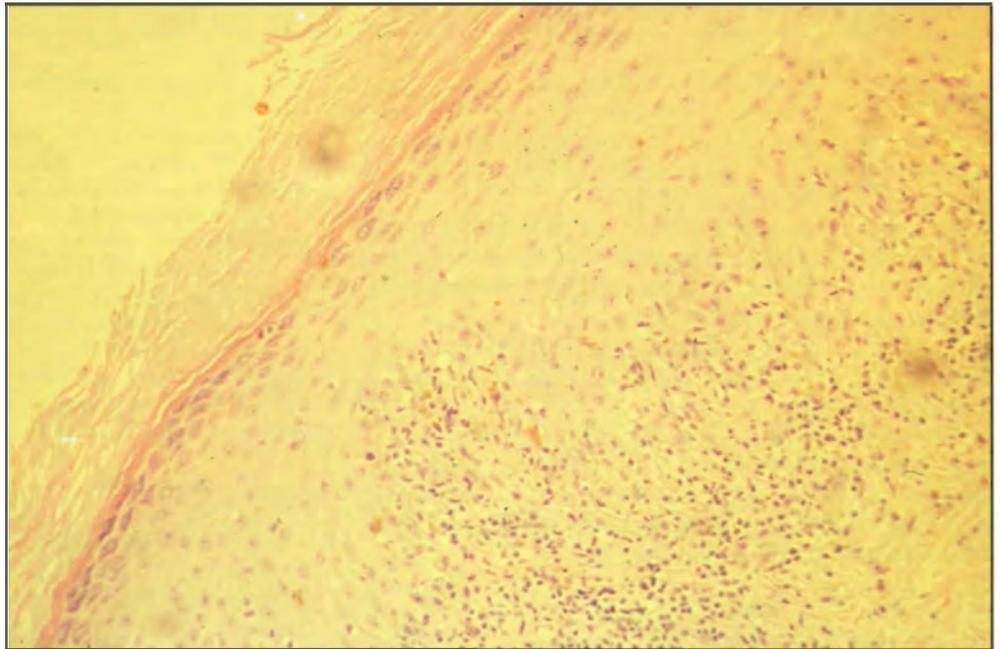
⁶ Jefe de Servicio

Servicio de Dermatología - Hospital de Pediatría Dr. J.P. Garrahan.



Fig. 1: pápulas violáceas, pruriginosas, en dorso de pie.

Fig. 2: (HE X100) Ortoqueratosis, engrosamiento del estrato granuloso, vacuolización de la capa basal e infiltrado linfohistiocítico en banda en dermis papilar con algunos cuerpos de Civatte.



pósitos en dermis papilar y algunos cuerpos de Civatte. Diagnóstico: Liquen plano.

Tratamiento y evolución: se indica griseofulvina 500 mg/día y fexofenadina 120 mg/día.

La evolución es favorable, con mejoría clínica de las lesiones y marcada disminución del prurito al mes de comenzado el tratamiento. A los 2 meses de emplear griseofulvina continúa mejorando objetiva y subjetivamente y aparecen máculas hiperpigmentadas residuales, especialmente en muñecas y dorso.

COMENTARIO

El liquen plano es una dermatosis poco frecuente en la infancia. La incidencia es del 1% en ese grupo etario¹. Esta afección parece ser más frecuente

en los países de clima tropical²⁻⁵. Afecta ambos sexos, con ligero predominio en mujeres. Se han comunicado casos familiares⁶. Para algunos autores, las lesiones atípicas son las que se observan con mayor frecuencia en la infancia y pueden ser vesiculosas, ampollares, ulcerosas, anulares, atróficas o hipertróficas, pruriginosas en todos los casos. La afectación mucosa, así como la cutánea, ha sido descrita en aproximadamente el 75% de los adultos. En un 15-25% de los casos es la manifestación inicial de la enfermedad⁵. En la población pediátrica la afección mucosa es inusual, se presenta solamente en un 2-3% de todos los pacientes⁴.

El compromiso ungueal en el liquen plano es poco

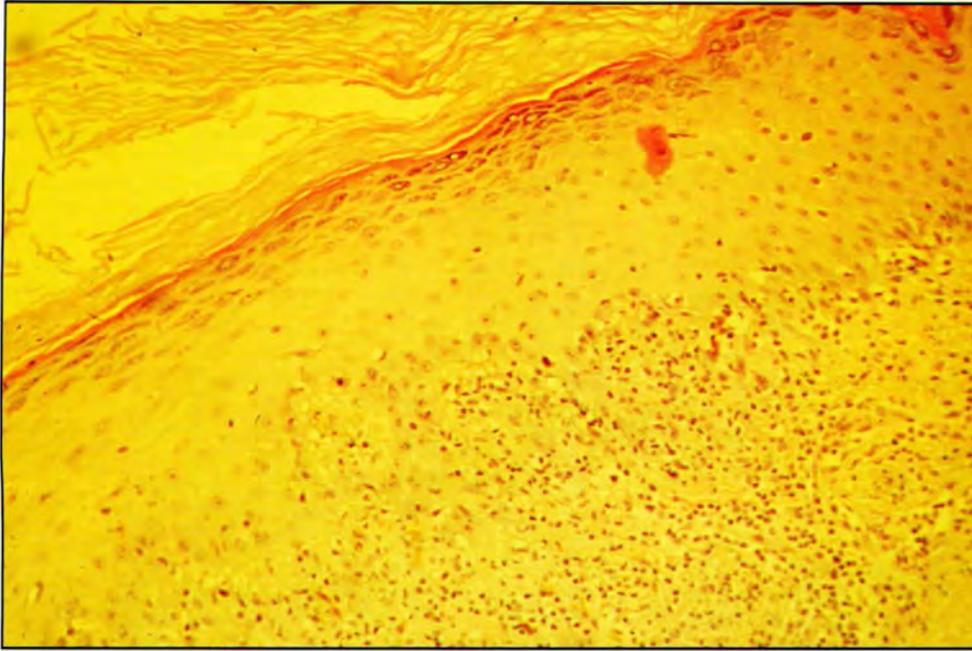


Fig. 3: (HE X100) imagen similar a la Figura 2, con marcada ortoqueratosis.

frecuente⁷. Cuando se presenta, puede acompañar a la afección cutánea o limitarse a las uñas en forma de distrofia de las 20 uñas o como una atrofia idiopática⁸. El diagnóstico requiere una biopsia ungueal debido a que otras enfermedades como psoriasis y alopecia areata pueden dar distrofias similares⁹.

El estudio histopatológico de la lesión de liquen plano en el niño no se diferencia del adulto. Son característicos los cambios dermoepidérmicos, tales como hiperqueratosis, hipergranulosis focal, acantosis, elongación de procesos interpapilares, degeneración de las células basales e infiltrados en banda en la zona de unión dermoepidérmica.

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes se plantean con las dermatitis liquenoides inducidas por fármacos (Cuadro 2), el síndrome de Gianotti-Crosti, los síndromes histiocíticos y la psoriasis. Las formas atípicas plantean otros diagnósticos diferenciales como granuloma anular, nevo epidérmico, liquen estriado, sarcoidosis, dermatitis herpetiforme y enfermedades ampollares de la infancia.

Tratamiento: actualmente los corticoides locales y/o sistémicos siguen siendo la principal alternativa terapéutica¹⁰. Sin embargo, debido a los múltiples efectos colaterales de los corticoides¹¹, se plantean otros esquemas terapéuticos.

Un derivado de la vitamina A, acitetrina, ha sido propuesto por algunos autores a pesar de sus efectos colaterales que revierten con la supresión del mismo, como xerostomía, cefaleas, disturbios gastrointestinales, leve alteración de la función hepática¹².

Otra alternativa empleada en especial en adul-

CUADRO 2 FARMACOS RELACIONADOS CON ERUPCION LIQUENOIDE	
Captopril – enalapril	Alopurinol
Clorpropamida	D-penicilamina
Oro	Arsénico
Estreptomina	Tetraciclinas
Cloroquina	Indometacina – ibuprofeno
Nicotibina - PAS	Hidroclorotiazida
Griseofulvina	Ketoconazol

tos es la PUVA terapia, por su efecto sobre las poblaciones linfocitarias dérmicas. Las dosis variaron entre 58-230 joules durante un período de 1-6 meses antes de encontrar una buena respuesta¹³.

Entre las drogas ensayadas con cierto éxito se pueden mencionar la difenilhidantoína oral y tópica¹⁴, y muy recientemente el tacrolimus tópico^{15 16}.

Desde los años '70 se publicaron resultados favorables con el uso de griseofulvina en el tratamiento del liquen plano¹⁷⁻¹⁹. Estos estudios incluyen pacientes entre 15-60 años. La duración del tratamiento fue variable, con un promedio de 4-8 semanas. La dosis usada fue de 500 mg dividida en dos tomas. Se notó mejoría clínica en aproximadamente 70% de los pacientes: subjetivamente disminuyó la intensidad del prurito y objetivamente mejoró la apariencia de las lesiones, con aplanamiento de las mismas y disminución de las escamas. La histopatología mostró disminución de la hipergranulosis y del infiltrado inflamatorio en la dermis¹⁸. En todos los casos se observó hiperpigmentación post inflamatoria¹⁷⁻¹⁹.

La griseofulvina es un producto metabólico de ciertas especies de *Penicillium*.

Como antimicótico inhibe la mitosis fúngica, mediante una interrupción del huso mitótico por interacción con los microtúbulos polimerizados.

Farmacocinética: una vez absorbida en el tracto intestinal, principalmente en duodeno, yeyuno e íleon, la droga se concentra en forma selectiva en el estrato córneo en el curso de las 4-8 horas siguientes. Su absorción es mayor si se administra con las comidas grasas. Es metabolizada en el hígado y excretada por orina.

Efectos colaterales: aunque no son frecuentes, pueden afectar diversos sistemas y aparatos:

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea.

Sistema nervioso: vértigo, insomnio, depresión, cefalea, usualmente transitoria y que desaparece al discontinuar la medicación

Musculares: mialgias.

Renales: albuminuria, cilindruria.

Cutáneos: erupciones morbiliformes, liquen plano, fotosensibilización, activación de lupus sistémico.

Hematológicas: leucopenia, neutropenia, macrocitos.

Contraindicaciones: *hipersensibilidad a la griseofulvina; insuficiencia hepática; embarazo; porfiria, particularmente porfiria aguda intermitente, porfiria variegata y porfiria cutánea tarda.*

Interacciones medicamentosas:

Los barbitúricos disminuyen los niveles séricos de la griseofulvina.

La griseofulvina disminuye los niveles séricos de los anticoagulantes, de los anticonceptivos y de la ciclosporina y aumenta el efecto del alcohol²⁰⁻²¹.

CONCLUSIONES

La griseofulvina es un fungistático con actividad antiinflamatoria y vasodilatadora. Ha sido utilizada en dermatosis muy diversas tales como la esclerodermia sistémica progresiva, micosis fungoides, herpes zoster, moluscos contagiosos y dermatosis liquenoides como liquen plano y liquen erosivo de la mucosa oral. Cabe aclarar que algunos de estos estudios se han realizado en series muy cortas de pacientes o no han sido doble ciego.

Su posible actividad terapéutica en el liquen se debería a la interferencia del metabolismo de los ácidos nucleicos, que son necesarios para el proceso normal de la queratinización. Se han observado escasos efectos colaterales, con relación a otras drogas planteadas en el tratamiento del liquen plano. De esta manera, la griseofulvina constituye una alternativa terapéutica válida para esta enfermedad, como lo confirma nuestro caso.

BIBLIOGRAFIA

1. Milligan, A.; Graham-Brown, R.A.C.: Lichen planus in children – a review of six cases. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15 : 340-342.

2. Nanda, A.; Al-Ajmi, H.S.; Al-Sabah, H.; Al-Hasawi, F.; Alsaleh, Q.A.: Childhood lichen planus: a report of 23 cases. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 1-4.

3. Kumar, V.; Garg, B.R.; Baruah, M.C.; Vasireddi, S.S.: Childhood lichen planus (LP). *J Dermatol* 1993; 20: 175-177.

4. Sharma, R.; Maheshwari, V.: Childhood lichen planus: a report of fifty cases. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 345-348.

5. Kanwar, A.J.; Handa, S.; Ghosh, S.; Kaur, S.: Lichen planus in childhood: a report of 17 patients. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 288-291.

6. Valsecchi, R.; Bontempelli, M.; Di Landro, A.; Barcella, A.; Lainelli, T.: Familial lichen planus. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 272-273.

7. Tosti, A.; Peluso, A.M.; Fanti, P.A.; Piraccini, B.M.: Nail lichen planus: clinical and pathologic study of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 724-730.

8. Peluso, A.M.; Tosti, A.; Piraccini, B.M.; Cameli, N.: Lichen planus limited to the nails in childhood: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 36-39.

9. Baran, R.; Dawber, R.: Twenty-nail dystrophy of childhood: a misnamed syndrome. *Cutis* 1987; 39: 481-482.

10. Brice, S.L.; Barr, R.J.; Rattet, J.P.: Childhood lichen planus—a question of therapy. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 370-376.

11. Elders, M.J.; Wingfield, B.S.; McNatt, M.L.; Clarke, J.S.; Hughes, E.R.: Glucocorticoid therapy in children. Effect on somatomedin secretion. *Am J Dis Child* 1975; 129: 1393-1396.

12. Brockow, K.; Abeck, D.; Haupt, G.; Ring, J.: Exanthematous lichen planus in a child—response to acitretin. *Br J Dermatol* 1997; 136: 287-289.

13. Ortonne, J.P.; Thivolet, J.; Sannwald, C.: Oral photochemotherapy in the treatment of lichen planus (LP). Clinical results, histological and ultrastructural observations. *Br J Dermatol* 1978; 99: 77-88.

14. Bogaert, H.; Sánchez, E.: Lichen planus: treatment of thirty cases with systemic and topical phenytoin. *Int J Dermatol* 1990; 29: 157-158.

15. Nasr, I.S.: Topical tacrolimus in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 250-254.

16. Lener, E.V.; Brieva, J.; Schachter, M.; West, L.E.; West, D.P.; el-Azhary, R.A.: Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2001; 137: 419-422.

17. Sehgal, V.N.; Abraham, G.J.S.; Malik, G.B.: Griseofulvin therapy in lichen planus. A double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 1972; 87: 383-385.

18. Sehgal, V.N.; Bikhchandani, R.; Koranne, R.V.; Nayar, M.; Saxena, H.M.K.: Histopathological evaluation of griseofulvin therapy in lichen planus. A double-blind controlled study. *Dermatologica* 1980; 161: 22-27.

19. Levy, A.; Stempler, D.; Yuzuk, S.; Schewach-Millet, M.; Ronen, M.: Treatment of lichen planus with griseofulvin. *Int J Dermatol* 1986; 25: 405.

20. Sehgal, V.N.; Rege, V.L.; Beohar, P.C.: Use of griseofulvin. *Arch Dermatol* 1971; 104: 221.

21. Goodman y Gillman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. 1996; 1184.

Dirección postal:

A. M. Pierini
 Servicio de Dermatología
 Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan
 Combate de los Pozos 1881
 1245 Buenos Aires
 Email: ampierini@garrahan.gov.ar