

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO  
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
DERMATOLOGIA

TRATAMIENTO DE LIQUEN PLANO  
CON TALIDOMIDA

TRABAJO DE INVESTIGACION  
REPORTE DE CASOS

PRESENTADO POR: DRA. VERONICA ALVAREZ GALLEGOS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

DIRECTORES DE TESIS: DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ.  
DRA. EMA VERASTEGUI AVILES

MEXICO

2004





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Tratamiento de liquen plano con talidomida**

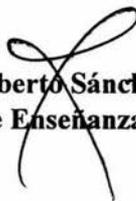
**Dra. Verónica Alvarez Gallegos**

**Vo. Bo.**



**Dra. Obdulia Rodríguez R.**  
**Profesora Titular del Curso de Especialización**  
**en Dermatología**

**Vo. Bo.**



**Dr. Roberto Sánchez Ramírez**  
**Director de Enseñanza e Investigación**



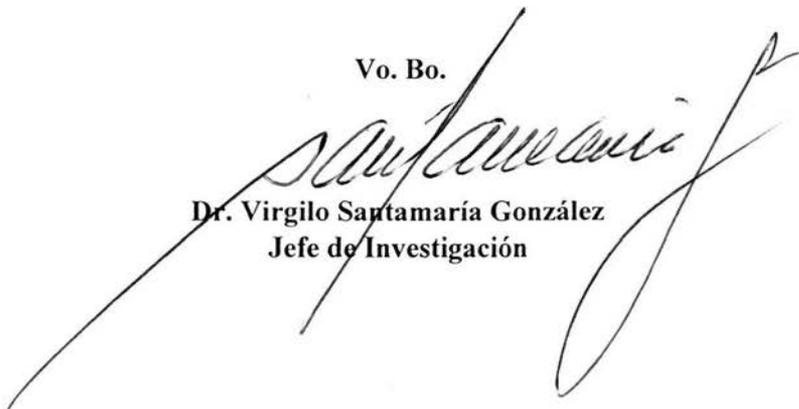
**DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE  
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

Vo. Bo.



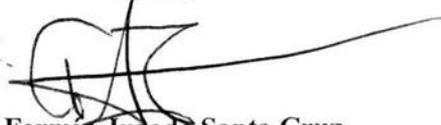
**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**  
**Jefe de enseñanza**

Vo. Bo.



**Dr. Virgilo Santamaría González**  
**Jefe de Investigación**

Vd. Bo.



**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**  
**Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto**

## DEDICATORIAS

***A mis padres***

Por todo su apoyo

***A Cris y Paula***

Con todo cariño para ustedes

***Al Dr. Rodolfo Silva Romo***

Gracias por todo tu apoyo, paciencia  
y sobretodo por tu amistad

***Al Dr. Alfonso López González***

Por tu ayuda al inicio de la residencia

***A la Dra. Teresa Vega***

Sin ti esta tesis no existiría

***A mis amigas***

Sonia, Lucy, Sofía y Lupita M.

## **AGRADECIMIENTOS**

***Al Dr. Fermín Jurado***

Por toda sus enseñanzas y apoyo

***A la Dra. Ema Verástegui***

Por su paciencia y colaboración

***A los Dres. Ramos y Alarcón***

Por su ayuda en esta tesis

***A todos mis compañeros***

Por la ayuda que siempre me brindaron

## Índice.

<b>1. Definición</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Historia</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Epidemiología</b> .....	<b>4</b>
<b>4. Etiología</b> .....	<b>5</b>
a) Aspectos genéticos.....	6
b) Aspectos infecciosos.....	6
c) Aspectos psicológicos.....	8
d) Tabaquismo.....	8
e) Aspectos inmunológicos.....	8
<b>5. Cuadro clínico</b> .....	<b>11</b>
<b>6. Variedades clínicas</b> .....	<b>13</b>
a) Por su morfología.....	14
b) Por su disposición.....	22
c) Por su topografía.....	23
<b>7. Variedades especiales</b>	
a) Liquen plano asociado a medicamentos.....	27
b) Liquen plano asociado a lupus eritematoso.....	30
c) Queratosis liquenoide crónica.....	31
d) Enfermedad injerto contra huésped.....	32
<b>8. Diagnóstico</b> .....	<b>32</b>
a) Histopatología.....	33
b) Inmunofluorescencia.....	36
c) Estudios de laboratorio.....	37
<b>9. Diagnóstico diferencial</b> .....	<b>37</b>
<b>10. Enfermedades asociadas</b> .....	<b>40</b>
<b>11. Tratamiento</b> .....	<b>43</b>
<b>12. Asociación con cáncer</b> .....	<b>48</b>
<b>13. Evolución y pronóstico</b> .....	<b>49</b>

<b>14. Talidomida</b>	
a) Historia.....	50
b) Propiedades químicas.....	51
c) Farmacocinética.....	52
d) Propiedades farmacológicas.....	53
e) Usos terapéuticos.....	56
f) Efectos adversos.....	57
g) Interacciones farmacológicas.....	60
<b>15. Tratamiento de liquen plano con talidomida.....</b>	<b>61</b>
<b>16. Problema.....</b>	<b>62</b>
<b>17. Objetivos</b>	
a) Objetivo general.....	62
b) Objetivos específicos.....	62
<b>18. Material y métodos.....</b>	<b>63</b>
<b>19. Aspectos éticos.....</b>	<b>66</b>
<b>20. Resultados.....</b>	<b>67</b>
<b>21. Conclusiones.....</b>	<b>79</b>
<b>22. Registro iconográfico de pacientes.....</b>	<b>81</b>
<b>23. Anexos</b>	
a) Anexo 1. Valoración clínica de liquen plano.....	84
b) Anexo 2. Instructivo de uso de talidomida.....	85
c) Anexo 3. Cuaderno de trabajo.....	87
<b>24. Bibliografía.....</b>	<b>92</b>

## **Introducción.**

### **1. Definición.**

El liquen plano es una afección cutánea inflamatoria, de origen desconocido, que se caracteriza por la aparición de múltiples pápulas aplanadas, poligonales, brillantes, de coloración rosada a tonos violáceos, que pueden presentarse de forma aislada o confluir para formar placas, a veces muestran un aspecto reticulado. En ocasiones afecta también mucosas, uñas y pelo. Es considerada una enfermedad papulo escamosa, aunque la escama puede ser muy discreta. Debido a sus características se ha denominado la enfermedad de las 4 "p": púrpura, poligonal, pruriginoso y pápula.<sup>1,2,3</sup>

La palabra proviene del latín "leichen" que significa musgo de árbol y "planus", placa, esto debido a que la morfología de esta entidad fue comparada con las plantas simbióticas de los árboles conocidas como liquen.<sup>1,3</sup>

### **2. Historia.**

Fue descrito por primera vez por Erasmus Wilson en 1869, aunque probablemente Hebra la describió previamente como "lichen ruber". Kaposi comunicó una de sus variantes, liquen plano penfigoide, en 1892. Wickham describió las estrías características que llevan su nombre en 1895 y los hallazgos histológicos fueron comunicados por Darier en 1909. Kyrle en 1925 descubre los cuerpos coloides, a

los que consideró como una degeneración de las fibras de colágena. En 1957 Thyresson y Moberger postulan que la enfermedad inicia en las células basales y el infiltrado inflamatorio es secundario, así como que los cuerpos coloides son células epidérmicas infectadas por virus. Los hallazgos de la inmunofluorescencia son descritos por Baart y Kuypard en 1974. En 1976 Hashimoto describe la asociación entre apoptosis y liquen plano. Bhan y cols. caracterizan el infiltrado como células T por medio de anticuerpos monoclonales en 1981. <sup>1,3,4,5,6</sup>

### **3. Epidemiología.**

Su incidencia y prevalencia real se desconocen, se calcula que afecta del 0.1 al 6% de la población. En el Centro Dermatológico Pascua, la prevalencia en los últimos 6 años es de 3.1 por 1000 pacientes de primera vez. <sup>1,2</sup>

No tiene predilección por alguna raza y su distribución es mundial. Es más frecuente de los 30 a los 60 años y es raro en los extremos de la vida. Las mujeres presentan con más frecuencia la enfermedad pero suelen iniciar a mayor edad que los hombres, aproximadamente a los 50 años. <sup>3,4</sup>

En niños es raro que se presente, algunos autores han reportado que representa el 0.13%, el liquen plano clásico es la forma de presentación más frecuente, seguida de la forma eruptiva, esto es muy similar a la forma en que se observa en los adultos. <sup>7</sup>

Aparentemente hay mayor incidencia entre diciembre y enero, y de enero a julio, aunque no se saben cuales son los factores ambientales que condicionan este comportamiento.<sup>3</sup>

La afección en mucosas se observa del 50 a 65 % de los pacientes y en el 15% es la única presentación. El liquen plano oral puede presentarse en el 1% de la población general. Representa el 0.6% de la consulta odontológica.<sup>2,8</sup>

#### **4.Etiología.**

Su etiología es desconocida, pero es posible que varios factores estén involucrados. Se han postulado factores exógenos como los iniciadores del proceso inflamatorio, tales como infecciones o fármacos y se ha relacionado con otras enfermedades, además se ha demostrado cierta predisposición genética.

A pesar de que su etiología no es clara, se ha intentado hacer una clasificación de acuerdo a la probable causa en 1) liquen plano idiopático o clásico, 2) asociado a fármacos o químicos y 3) asociado a otras enfermedades.<sup>3</sup> (tabla 1)

**Tabla 1. Clasificación etiológica del liquen plano.**

Clasificación etiológica del liquen plano
Idiopático
Asociado a fármacos o químicos
Asociado a otras enfermedades

**a) Aspectos genéticos.**

Los casos familiares reportados fueron descritos desde 1978, sin embargo, hasta la fecha se han informado aproximadamente 100 casos, algunos autores los han considerado como una entidad aparte. En general la enfermedad es más agresiva en estas personas, presentando las formas erosivas o con patrones atípicos.<sup>11,12,13</sup>

En cuanto a su inmunogenética se ha relacionado con algunos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad. Los HLA que se han observado con mayor frecuencia son A3 (29.7%) y A5 (19.3%).<sup>12</sup> Otros inmunotipos encontrados aunque con menor frecuencia son B16, B8 y Bw35. Los HLA DR-1 y DQ-1 se han observado en pacientes con lesiones en piel exclusivamente.<sup>12,13</sup>

**b) Aspectos infecciosos.**

Se ha relacionado la infección tanto de bacterias, virus, hongos y parásitos con el liquen plano; esta hipótesis ha tratado de ser respaldada, ya que algunos casos han respondido a antibióticos.

Por medio de microscopia electrónica, Brody describió estructuras que podrían corresponder a bacterias en muestras de liquen plano. Wahba-Yahav comunicó casos de liquen plano tratado con metronidazol, explicando el éxito terapéutico porque probablemente el tracto genitourinario tenía colonización de bacterias anaerobias que respondieron al fármaco.<sup>4,14</sup>

Vainio y cols. encontraron que el 66% de los pacientes con liquen plano crónico también tenían úlcera péptica por *Helicobacter pylori*, considerando a la bacteria como probable agente etiológico, ya que las dos entidades son enfermedades que cursan con úlceras, en el caso del liquen plano principalmente cuando se encuentra en mucosas.<sup>15</sup> Sin embargo, otros estudios no han encontrado una asociación significativa entre las bacterias y el liquen plano.<sup>16</sup>

Recientemente se han publicado diversos artículos que hablan de la relación entre liquen plano y virus de la hepatitis, los tipos más relacionados son el B y el C.<sup>17</sup> Se han publicado aproximadamente 21 casos de liquen plano que se presentaron después de la vacunación para hepatitis B desde 1990.<sup>18,19</sup>

La prevalencia entre la infección por virus de la hepatitis C y liquen plano varía entre 0.1 al 38% de los pacientes según los reportes de la literatura.<sup>20,21</sup> En un estudio realizado en el Centro Dermatológico Pascua la prevalencia fue del 51.2%.<sup>22</sup> Beaird y cols. encontraron que el porcentaje de pacientes con liquen plano y hepatitis C se incrementó del 29% en 1990 al 70% en 1995.<sup>23</sup> Algunos autores también han encontrado una correlación significativa entre el liquen plano y el tratamiento con interferon alfa 2 a para la hepatitis C.<sup>24</sup>

Cándida se encuentra entre los hongos involucrados, pues muchas de las condiciones que favorecen a la candidosis, también se relacionan con liquen plano, como ejemplos, endocrinopatías, alteraciones inmunológicas, inmunosupresores.<sup>1</sup>

**c) Aspectos psicológicos.**

Aunque no es considerada una enfermedad psicosomática, algunos autores defienden el papel del aspecto emocional como desencadenante o agravante del liquen plano. Altman y Perry reportaron que sólo el 10% de los pacientes recordaban algún evento de estrés como desencadenante de la enfermedad, pero el 60% lo relacionó con exacerbación de la misma. Los pacientes muestran tendencia a la autoagresión, sentimiento de culpa, frustración entre otras, se ha observado tendencia a una personalidad neurótica.<sup>1,6</sup>

En un estudio realizado en Centro Dermatológico Pascua se encontró que el 43.3% de los pacientes presentaban depresión, sobretodo en mujeres, pero no se pudo determinar el factor emocional que desencadenara el liquen plano.<sup>6</sup>

**d) Tabaquismo.**

El hábito tabáquico se presenta del 15 al 93% de los pacientes con liquen plano, algunos autores como Murti han encontrado una fuerte asociación entre el liquen plano oral y el tabaquismo; sin embargo, no todos los trabajos apoyan esta relación.<sup>1,4</sup>

**e) Aspectos inmunológicos.**

El liquen plano ha sido considerado una enfermedad autoinmune. Los hallazgos histopatológicos y de inmunofluorescencia, indican que tanto la inmunidad humoral como la celular juegan un papel importante en su patogenia. Además de la relación con otras enfermedades autoinmunes, tales como vitiligo, lupus

eritematoso, timoma, colitis ulcerosa, miastenia gravis, cirrosis biliar primaria y hepatitis crónica activa; además el reporte de casos de mejoría de las lesiones con medicamentos inmunosupresores.<sup>25,26</sup>

Los linfocitos T dérmicos pueden ser el inicio de los mecanismos patológicos del liquen plano, estos linfocitos son activados por las células de Langerhans. Los linfocitos activados producen citoquinas como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ .<sup>27</sup> El interferón gamma induce a los queratinocitos basales a expresar antígenos HLA-DR, lo que incrementa la interacción con los linfocitos T cooperadores.<sup>28</sup> Los queratinocitos basales son estimulados a expresar la molécula de adhesión intercelular (ICAM 1) como parte de la respuesta al interferón gamma. Los queratinocitos también participan al producir IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, factor estimulador de colonias granulocitos-macrófagos y factor de necrosis tumoral alfa, estas activan a los macrófagos tisulares y los mononucleares periféricos.<sup>4,27</sup> (figura 1)

Los linfocitos CD4+ y CD8+ se encuentran en el infiltrado característico de las lesiones del liquen plano, la mayoría son CD8- y CD45RO (memoria) y expresan receptores T  $\alpha/\beta$ , sólo unas cuantas células que expresan CD8+ son  $\gamma/\delta$ -restrictivas que son un subtipo que no se encuentra normalmente en la piel.<sup>27,28</sup> La reacción de los linfocitos citotóxicos secretan perforinas y granzima B que inducen apoptosis en los queratinocitos (producción de los cuerpos de Civatte).<sup>29, 30</sup>

El papel de las inmunoglobulinas en el desarrollo del liquen plano no es claro. Se han encontrado alteraciones consistentes en las inmunoglobulinas y es probable que la inmunidad humoral sea una respuesta secundaria a la inmunopatogénesis de la enfermedad. Se ha reportado disminución de IgM e IgA en algunos pacientes de liquen plano, en otros se observa aumento de IgM e IgA. Las IgD e IgE muestran valores variables. Los niveles séricos de complemento se encuentran en valores normales.<sup>1,4</sup>

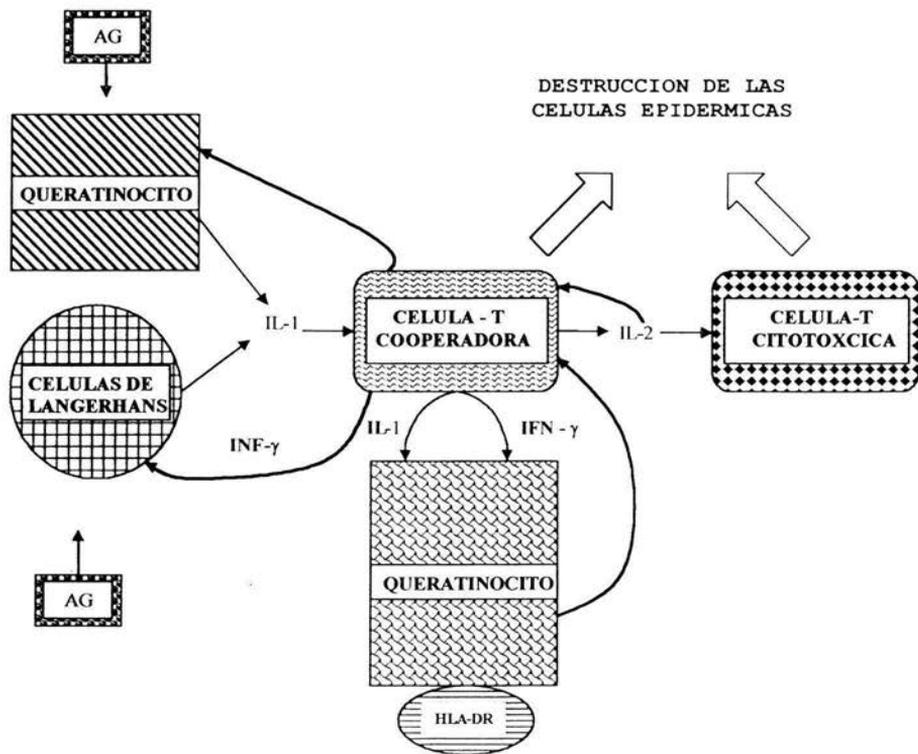


Figura 1. Mecanismos inmunopatogénicos del liquen plano. (fuente JAAD 1991, 25: 593 – 619).

## **5. Cuadro clínico.**

Las lesiones cutáneas clásicas del liquen plano son las pápulas de tono eritematoso a violáceo, planas, poligonales, pueden presentar sobre la superficie una escama delgada, adherente y transparente. Cuando se aplica aceite o agua sobre la lesión es posible observar con una lupa una red fina de líneas blancas o estrías de Wickham, las cuales son características de la enfermedad; esta alteración morfológica se debe a un aumento focal de la actividad del liquen plano, o bien, a un incremento de la capa granulosa que contiene gran cantidad de queratohialina. (foto 1)<sup>3, 4</sup>

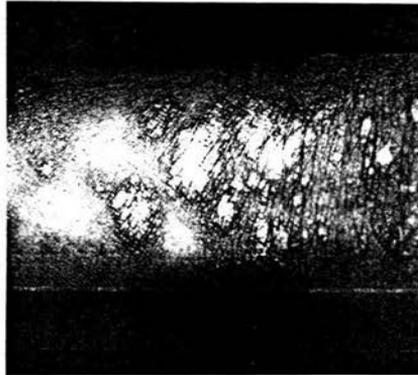


Foto 1. Liquen plano.

El liquen plano generalmente comienza como manchas eritematosas, a veces poco perceptibles, que en cuestión de semanas evolucionan a pápulas. Pueden aparecer una gran cantidad de lesiones en poco tiempo, que pueden diseminarse

a todo el cuerpo después de presentar un cuadro inicial limitado. En aproximadamente un tercio de los pacientes esta diseminación se lleva acabo de 1 a 4 meses después del inicio de la enfermedad, las lesiones casi siempre aparecen en las extremidades, principalmente las inferiores.<sup>1,3</sup>

La distribución de las lesiones en el liquen plano es en general de manera bilateral y simétrica, en las extremidades. La enfermedad afecta con mayor frecuencia las áreas de flexión de las muñecas, brazos, antebrazos y piernas. También puede afectar muslos, región lumbar, otras partes del tronco y el cuello; la cara y piel cabelluda generalmente están respetadas en el liquen plano clásico. Las formas palmo-plantares son raras. La forma "invertida" se caracteriza por comprometer axilas, ingles y región submamaria. La mucosa oral, genital y uñas son sitios que también pueden ser afectados por el liquen plano. En la cavidad oral se presenta con mayor frecuencia en lengua, carrillos y encías.<sup>8</sup> También se han reportado casos de lesiones de liquen plano en conjuntiva, mucosa nasal, laringe, esófago, uretra, vejiga y ano.<sup>4,31</sup>

El liquen plano en niños tiene una presentación similar al adulto, tanto en el aspecto clínico como histopatológico, las mucosas se encuentran afectadas sólo en 2 a 3 % de los pacientes. Cuando las uñas se encuentran afectadas generalmente se presenta como síndrome de las 20 uñas. La evolución en niños suele ser más prolongada y resistente a la terapéutica.<sup>7</sup>

El síntoma característico del liquen plano es el prurito, pero el 20% de los pacientes pueden ser asintomáticos. Aunque la evidencia de ser una enfermedad

pruriginosa con la presencia de trauma cutáneo (excoriaciones, costras hemáticas) es poco frecuente.<sup>4</sup> La intensidad del prurito varía de acuerdo a la extensión de las lesiones, de tal forma que los casos generalizados son los más pruriginosos. La variedad hipertrófica es una excepción a esta regla, son lesiones localizadas muy pruriginosas.<sup>31</sup>

La afección en mucosa oral generalmente es asintomática, sólo los casos que presentan erosiones o úlceras suelen ser muy dolorosos.<sup>3,4</sup> En esófago el síntoma principal es la disfagia; la estenosis es la complicación que se observa con mayor frecuencia.<sup>32</sup>

En la etapa aguda de la enfermedad puede presentarse una respuesta isomórfica o fenómeno de Koebner.<sup>33</sup>

Cuando el liquen plano cura, generalmente se observan manchas hiperpigmentadas residuales, que son más evidentes en pacientes de piel oscura. También pueden observarse hipopigmentación y de forma más rara atrofia.<sup>3</sup>

## **6. Variedades clínicas.**

Las variedades existentes del liquen plano pueden clasificarse de acuerdo a sus características morfológicas, a la disposición que adoptan las lesiones y a su distribución topográfica. En la siguiente tabla 2 se resumen sus variedades.<sup>3,31</sup>

**Tabla 2. Variedades de liquen plano**

<b>Morfológica</b>	<b>Disposición</b>	<b>Topografía</b>
Hipertrófico	Anular	Inverso
Atrófico	Lineal	Ungueal
Vesículo - ampoloso		Palmo - plantar
Erosivo - ulcerado		Genital
Folicular		En mucosas:
Eruptivo		oral
Rojo		esofágica
Pigmentado		otras
Actínico		
Misceláneos:		
Perforante		
Guttata		
Invisible		

**a) De acuerdo a su morfología.**

**Liquen plano hipertrófico.**

También es conocido como liquen plano verrugoso, se observa del 6 al 19% de los pacientes e incluso algunas series lo han reportado en el 38% de los casos. Se presenta con mayor frecuencia en los casos familiares.<sup>1,4</sup> Se localiza en las extremidades, en especial en las caras anteriores de las piernas y en las articulaciones interfalángicas. Las lesiones son hiperqueratósicas, gruesas, elevadas, de color violáceo o rojizo, ocasionalmente toman el aspecto de placa verrugosa.<sup>3</sup> Se han reportado 2 casos en los que sobre las lesiones se desarrollaron cuernos cutáneos.<sup>34</sup> Es la variedad más pruriginosa. Cuando cura es factible observar cicatriz o manchas hiperpigmentadas o hipopigmentadas. Con frecuencia coexiste con insuficiencia venosa periférica. (foto 2)<sup>3</sup>



Foto 2. Liquen plano hipertrófico

**Liquen plano atrófico.**

Es una variante rara, constituida por escasas pápulas o placas escamosas blanco azuladas, con atrofia central. También puede presentarse como placas eritematosas. Se localizan preferentemente en las extremidades inferiores y en el tronco. Clínicamente puede confundirse con el liquen escleroso y atrófico, pero la histopatología confirma el diagnóstico.<sup>3,4</sup>

### **Vesículo-ampollosos.**

Esta variedad no es frecuente, se ha reportado en el 3.5% de los casos. Existen a su vez dos formas, el liquen plano ampolloso o buloso y el liquen plano penfigoide.<sup>4</sup>

El liquen plano buloso presenta formación de vesículas o ampollas sobre las lesiones ya existentes del liquen plano, son tensas con mínima reacción inflamatoria alrededor y pueden observarse los fenómenos de Nikolsky y Asboe – Hansen. Es más frecuente en las extremidades. Cuando se presenta puede haber síntomas sistémicos. La histopatología a parte de los cambios típicos muestra una ampolla subepidérmica. La ampolla se forma por una reacción liquenoide intensa. Este cuadro se resuelve en pocos meses. (foto 3)<sup>3,4</sup>



Foto 3. Liquen plano buloso

En el caso de la variedad penfigoide las ampollas se presentan tanto en piel sana como sobre las lesiones, también se localiza en las extremidades. Es posible que sea una asociación del penfigoide buloso y el liquen plano. La histopatología es característica pero la inmunofluorescencia directa demuestra un depósito lineal de IgG y C3 a lo largo de la unión dermo-epidérmica. Este cuadro puede presentarse tras la administración de captopril o cinarizina.<sup>3,4</sup>

### **Erosivo y ulceroso.**

La variedad erosiva es una forma rara. Puede afectar piel cabelluda y mucosas, en plantas suele ser simétrica. Se caracteriza por exulceraciones o úlceras amplias, de bordes netos, fondo sanguinolento, con un halo violáceo; son muy dolorosas y discapacitantes. Generalmente acompaña a lesiones clásicas en otras partes del cuerpo y puede haber onicolisis progresiva y permanente. Su tendencia a la cronicidad y la baja respuesta al tratamiento, son indicaciones para tomar en cuenta la posibilidad de desarrollar un carcinoma epidermoide.<sup>35, 36</sup>

### **Folicular.**

A esta forma también se le conoce como liquen plano pilaris, peripilaris o acuminatus. La topografía habitual son el tronco y las partes mediales de las extremidades, cuando afecta la piel cabelluda de la cabeza puede producir alopecia cicatrizal, clínicamente parecido al lupus discoide. Puede presentarse aislada o en asociación con otras lesiones cutáneas o en mucosas.<sup>3, 7</sup>

El Síndrome Graham-Little-Picardi-Lassueur o Graham-Little-Feldman esta constituido por liquen plano folicular cutáneo y/ o de piel cabelluda, alopecia

cicatrizal multifocal de piel cabelluda y alopecia no cicatrizal de las axilas y región púbica. La pseudopelada de Brocq y la alopecia fibrosa frontal post-menopáusica también pueden ser causadas por esta variedad. El liquen plano folicular tímido consiste de placas ovales pseudotumorales en la región mastoidea. En el liquen planoporitis la reacción liquenoide invade el acrosiringio de las glándulas sudoríparas écrinas.<sup>1,3</sup>

### **Eruptivo.**

Esta variedad es de inicio súbito, esta constituida por las pápulas características de liquen plano, pero afectan gran parte de la superficie corporal. En general se resuelve de manera más rápida que otros tipos de liquen plano. (foto 4)

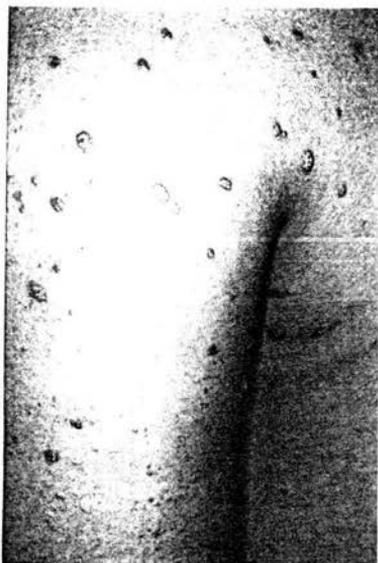


Foto 4. Liquen plano eruptivo.

**Liquen plano rojo.**

En esta variedad se afecta la cara interna de los antebrazos y las muñecas, la región lumbar, el dorso de pies y el área genital. Se caracteriza por pápulas poligonales, rojo-violáceas, aisladas o que confluyen para formar placas, al desaparecer dejan una coloración parduzca. <sup>1</sup> (foto 5 y 6)

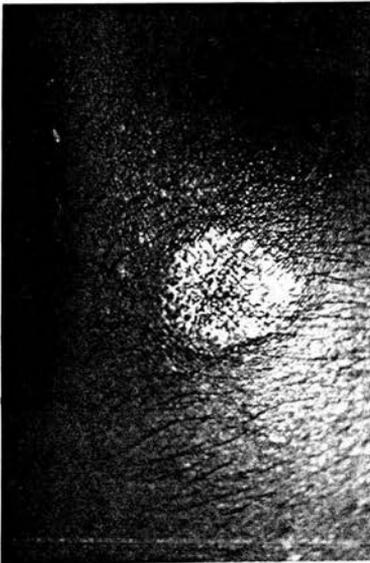


Foto 5. Liquen plano ruber



Foto 6. Liquen plano ruber.

### **Pigmentado.**

Es poco frecuente, se presenta sobre todo en la población latinoamericana. Su topografía característica son las áreas expuestas al sol y los pliegues, esta constituida por manchas hiperpigmentadas café oscuro o grisáceo. Se debe distinguir clínicamente del eritema discrómico perstans y la dermatitis cenicienta.<sup>3,31</sup> (foto 7)



Foto 7. Liquen plano pigmentado.

### **Liquen plano actínico.**

También conocida como liquen plano trópico solar o subtrópico, liquen plano atrófico anularis o melanodermatitis liquenoide. Fue descrito por primera vez en 1941 por Niles.<sup>1</sup>

Muestra una gran influencia geográfica y estacional, es más frecuente en países del medio oriente, y se observa en primavera y verano, disminuyen los casos en otoño e invierno. Tiene predilección por las mujeres y adultos jóvenes que trabajan

al aire libre. La radiación solar es el desencadenante de esta forma clínica, también se ha reportado que el calor, como el de las estufas, esta implicado. Por lo general se afectan las zonas expuestas de cara, cuello, dorso de manos y brazos. Las pápulas violáceas tiene un borde enrollado filiforme bien delimitado. La característica principal es que adoptan un aspecto varioliforme. El prurito y la descamación son discretos.<sup>3,4</sup> (foto 8)



Foto 8. Liquen plano actínico

### **Misceláneos.**

El liquen plano perforante fue descrito por Hanau y Sengel, en glúteos y muñecas, histológicamente hay eliminación transepidérmica de tejido inflamatorio "liquen – like".<sup>4</sup> La variedad guttata es semejante clínicamente a la psoriasis en gotas pero histológicamente corresponde a liquen plano.<sup>3</sup> Cram y Muller describieron el término "invisible" a una entidad en las que sólo se visualizan las lesiones con luz de Wood, hay prurito y la biopsia revela cambios de liquen plano.<sup>1</sup>

**b) De acuerdo a su disposición.**

**Anular.**

Este término se utiliza para describir la configuración que toman las lesiones en forma de anillo.<sup>8</sup> Se presenta en aproximadamente el 10% de los casos. Existen 3 formas conocidas. La primera se presenta en pene y escroto, principalmente en hombres negros. La segunda se refiere a lesiones que aparecen en extremidades y tronco, formando placas circinadas de 2 a 3 cm, con borde externo elevado e hiperpigmentado. La tercera forma se refiere al liquen plano actínico, que con frecuencia tiene esta disposición.<sup>3, 37</sup>

**Lineal.**

Este tipo de liquen plano es muy raro. Las lesiones adquieren una forma lineal, que bien puede seguir las líneas de Blaschko o el trayecto de un dermatomo (zosteriforme). Durante la vida fetal es probable que ocurra una mutación en clonas de células, lo que ocasiona que tengan diferentes antígenos de histocompatibilidad en un área específica que corresponda a una de las líneas de Blaschko, de tal forma se explicaría la disposición del liquen plano y otras entidades dermatológicas. Los pocos casos descritos siempre han sido unilaterales.<sup>38</sup>

La variedad zosteriforme fue descrita por primera vez en 1854 por Devergie, ocurre en 0.24 a 0.62% de los pacientes.<sup>1</sup> El término se refiere a lesiones localizadas en el trayecto de un nervio espinal o periférico, se han utilizado sinónimos como estriado, zoniforme, segmentario o radicular. La patogenia podría deberse a una forma de fenómeno de Koebner, aunque sólo en pocos casos se ha podido documentar una infección o traumatismo previos.<sup>39, 40</sup>

**c) De acuerdo a su topografía.**

**Inverso.**

Es raro que se presente, las lesiones se localizan en los pliegues, axilas, ingles, región submamaria, ocasionalmente también afecta pliegues popíteos y anterocubitales. Morfológicamente presenta pápulas y nódulos rojizos o parduscos. Presenta fenómeno de Koebner.<sup>3</sup> (foto 9)



Foto 9.Liquen plano inverso.

**Ungueal.**

La afección ungueal se presenta del 1 al 15 % de los pacientes, aunque es muy raro que sólo afecte las uñas sin afectar otra topografía. Las uñas de las manos se afectan con mayor frecuencia que las de pies. Las manifestaciones más comunes son estrías longitudinales, onicosquiasis, onicolisis, onicomadesis, pterigionas, atrofia, hiperqueratosis subungueal o anoniquia. Cuando se presenta como única manifestación puede presentarse como distrofia o coloración amarilla de todas las

uñas, por lo que debe considerarse como una de las etiologías del síndrome de las 20 uñas.<sup>3,41</sup> (foto 10)



Foto 10. Liquen plano ungueal.

Aunque en niños es muy rara, las características son similares a la presentación clínica observada en los adultos.<sup>42</sup>

### **Palmo-plantar.**

Esta topografía es poco común, aunque en una serie se reportó en el 26% de los pacientes. Es más frecuente en hombres. Presenta diversos patrones morfológicos, placas eritematosas, queratosis punctata, queratodermia difusa y úlceras, se pueden observar en las caras laterales de los dedos y como su nombre lo dice en palmas y plantas, cerca del 50% de los pacientes muestran afección en las 4 extremidades.<sup>43</sup>

### **Liquen plano genital.**

La afección en genitales masculinos es del 25% de los casos, el cuerpo y el glande del pene son los más afectados, se observan pápulas violáceas o lesiones anulares. En genitales femeninos su frecuencia se desconoce, se presenta como leucoplasia, eritroplasia, atrofia y erosiones; ocasionalmente se observa vaginitis descamativa. Puede haber adherencias vaginales y entre los labios. Se puede acompañar de afección en región gingival. Los síntomas son dolor, ardor, dispareunia y secreción vaginal. <sup>1,3</sup>

### **Mucosa oral.**

El liquen plano oral fue descrito por primera vez por Wilson en 1869. <sup>44</sup> Se presenta en 1 a 2% de la población general, su participación en los pacientes con liquen plano es del 60 a 70% y como única manifestación del 15 al 25%. Su inicio es entre los 40 y 60 años, más frecuente en las mujeres. <sup>8,44</sup> (foto 11)



Foto 11. Liquen plano oral.

Bagan Sebastián y cols. propusieron su clasificación en dos tipos: la reticular y la atrófica erosiva. La variedad reticular es la más frecuente, se presenta como placas constituidas por finas líneas blanquecinas, con patrón de estrella o árbol. El tipo atrófico-erosivo afecta lengua encías y carrillos, caracterizado por placas rojas brillantes, con la mucosa adelgazada; de forma espontánea o por traumatismos mínimos se ulcera. El dolor es característico de ambas formas. <sup>8</sup>

(Foto 12)



Foto 12. Liquen plano oral.

### **Mucosa esofágica.**

Se han reportado casos aislados de liquen plano esofágico, sólo se ha observado en mujeres entre 35 y 70 años. A excepción de un caso todos los demás presentaron afección en otras mucosas. Los síntomas iniciales son odinofagia y disfagia, principalmente a sólidos, con posterior pérdida de peso y puede confundirse con enfermedad por reflujo.

El estudio endoscópico muestra esofagitis descamativa, con mucosa eritematosa y friable, se han descrito lesiones similares a la forma reticular del líquen plano oral; en general se afecta el tercio superior aunque puede estar involucrado todo el esófago. El diagnóstico histológico confirma el 50% de los casos.<sup>45</sup>

### **Otras mucosas.**

Se han reportado casos de afección en conjuntivas, mucosa nasal, faringe, laringe, uretra y vejiga. En región anal se presenta con leucoqueratosis, hiperqueratosis, fisuras y erosiones.<sup>3,4</sup>

## **7. Variedades especiales de líquen plano.**

### **a) Líquen plano asociado a medicamentos.**

Existen reacciones semejantes al líquen plano, conocidas como reacciones liquenoides que son inducidas por fármacos. Se pueden presentar después de el contacto, inhalación o ingesta de medicamentos.<sup>3,4</sup>

Para confirmar el diagnóstico es necesario el antecedente de la administración del fármaco. Las lesiones aparecen en un periodo de semanas a meses después del contacto con el medicamento, en general desaparecen 3 a 4 meses después de la suspensión del fármaco.<sup>1,3</sup> En la tabla 3 se describen los principales medicamentos relacionados a las reacciones liquenoides.

Tabla 3. Medicamentos asociados a erupción liquenoide

Grupo	Fármacos
<b>Antihipertensivos</b>	Captopril Clorotiazida Enalapril Hidroclorotiazida Labetolol Metildopa Propranolol Espirinolactona Amlodipina <sup>46</sup>
<b>Antibióticos</b>	Etambutol Griseofulvina Ketoconazol Levamisol Ácido para-amino-salicílico Estreptomina Tetraciclina Cloroquina Quinacrina Quinidina
<b>AINES</b>	Naproxen <sup>47</sup> Indometacina Ibuprofeno Ácido acetil-salicílico
<b>Hipoglucemiantes</b>	Clorpropamida Tolbutamida Metformina <sup>48</sup>
<b>Misceláneos</b>	Sales de oro Alopurinol Arsénico Cinarizina D-Penicilamina

Las lesiones son generalizadas o localizadas, afectan tronco y extremidades, no afectan a los pliegues y tienen tendencia a la simetría. A menudo afectan las zonas fotoexpuestas. La participación de las mucosas es rara. Morfológicamente pueden parecerse al liquen plano típico o presentar características poco comunes como: eccema, hipertrofia, rara vez pigmentación, descamación variable, atrofia

de las glándulas sudoríparas o alopecia; las estrías de Wickham no suelen observarse.<sup>1, 4</sup> La tabla 4 muestra se resumen las diferencias entre liquen plano idiopático y erupción liquenoide.

**Tabla 4. Diferencias entre liquen plano y erupción liquenoide**

<b>Características</b>	<b>Liquen plano</b>	<b>Erupción liquenoide</b>
Lesiones	Localizadas	Generalizadas y escamosas
Estrías de Wickham	Presentes	Generalmente ausentes
Hiperpigmentación residual	Posible	Frecuente
Alopecia	Rara	Frecuente
Topografía	Flexural	Áreas fotoexpuestas
Afección de mucosas	Frecuente	Rara
Cuerpos de Civatte en granulosa	Raro	Frecuente
Paraqueratosis	Ausente	Frecuente

Fuente: Fitzpatrick Dermatología en Medicina General

El patrón fotoexpuesto es común en el liquen plano. La afección a mucosas como ya se mencionó no es frecuente, se han identificado los medicamentos que producen estas lesiones. La tabla 5 muestra los medicamentos que presentan ambos patrones.<sup>3</sup>

**Tabla 5. Medicamentos asociados con la topografía**

<b>Patrón fotoexpuesto</b>	<b>Afección a mucosa oral</b>
5-fluoracilo	Alopurinol
Carbamacepina	Inhibidores de la ECA
Clorpromazina	Materiales de curación dental
Diazóxido	Sales de oro
Etambutol	Ketoconazol
Quinina	Alfa-metildopa
Tetraciclinas	AINES
Diuréticos tiazídicos y furosemida	D-penicilamina
	Sulfonilureas

Fellner propuso que las sales de oro son el medicamento que con mayor frecuencia se asocia a erupción liquenoide. Los líquidos reveladores y el níquel han sido asociados a la dermatitis por contacto de aspecto liquenoide.<sup>4</sup>

La asociación entre el liquen plano oral, la hipertensión y la diabetes ha sido descrito en varias ocasiones y se le conoce como síndrome de Grinspan, sin embargo, es probable que los medicamentos utilizados en el tratamiento de ambas enfermedades sistémicas sean los causantes de una reacción liquenoide.<sup>46</sup>

La causa que produce este tipo de reacción no se conoce, pero es factible que algunos medicamentos provoquen cambios en los antígenos de superficie o alteren procesos enzimáticos, iniciando de esta manera el proceso inflamatorio.<sup>4</sup>

#### **b) Liquen plano asociado a lupus eritematoso.**

Esta rara variedad fue descrita por Copeman en 1970, también es conocido como síndrome de sobreposición.<sup>49</sup> Las lesiones en general se localizan en las zonas acrales, se caracterizan por presentarse en forma de placas rojo-violáceas, atróficas, con telangiectasias y escasa escama en su superficie, también se han descrito casos en los que se asemeja a la variedad erosiva en manos, liquen trópico y liquen planopilaris.<sup>49, 50, 51</sup> En general no hay fotosensibilidad, ni prurito pero pueden acompañarse de signos y síntomas sistémicos de lupus eritematoso sistémico.<sup>3</sup>

Los marcadores inmunológicos son controversiales pues sólo algunos pacientes tienen títulos mínimos de ANA y en otros es negativo, también se han reportado factor reumatoide positivo, deficiencia de C4 y crioglobulinemia.<sup>1, 4</sup> Existen pacientes que han desarrollado la forma sistémica de lupus eritematoso que es además refractario a los tratamiento y de evolución prolongada.<sup>3</sup>

La histopatología comparte características de ambas enfermedades, es frecuente observar la reacción liquenoide y cambios en la zona de la membrana basal. En la inmunofluorescencia directa el hallazgo más frecuente es la presencia de cuerpos coloides que tiñen con IgG, IgM y C3 dentro de la epidermis o la unión dermo-epidérmica como se observa en el liquen plano; también se pueden ver depósitos lineales o granulares de IgM y C3 como se ve en el lupus eritematoso.<sup>3, 52</sup>

### **c) Queratosis liquenoide crónica.**

Kaposi la describió como "lichen ruber verrucosus et reticularis", en 1938 Nekam reportó un caso típico por lo que la enfermedad adquirió su nombre. Margolis la llamó queratosis liquenoide crónica en 1972, proponiéndola como una variante de liquen plano.<sup>3, 4</sup>

Es una dermatosis que presenta lesiones en las extremidades, principalmente en nalgas y dorso de manos y pies, también se puede presentar de manera poco usual en mucosa genital, uñas palmas y plantas. Esta constituida por pápulas y nódulos violáceos dispuestos en forma lineal y reticular, en uñas hay distrofia.

Algunos casos en piel cabelluda y cara semejan cuadros de dermatitis seborreica pero tienen telangiectasias.<sup>3,4</sup>

Histológicamente se observa hiperqueratosis, paraqueratosis, hipergranulosis y acantosis con ligera degeneración hidrópica de la basal, además del infiltrado en banda, lo hay perianexial y perivascular. Los tratamientos en general no son efectivos, los mejores resultados se han logrado con PUVA, levamisol y calcipotriol.<sup>3,4</sup>

#### **d) Enfermedad injerto contra huésped.**

Desde 1975 se han reportado casos de reacciones liquenoides en la enfermedad injerto contra huésped en su fase crónica, esta presentación se observa del 20 al 60% de los casos con trasplante de médula ósea. Se localiza en tronco, glúteos, cadera, muslos, palmas y plantas. Clínicamente puede parecer una erupción liquenoide y no tener ninguna diferencia con el liquen plano a nivel histológico; la inmunohistoquímica permite hacer la diferencia, pues la EIJ tienen disminución en la densidad de las células de Langerhans y más células CD8, CD16 y CD28.<sup>1,3</sup>

## **8. Diagnóstico**

El diagnóstico clínico es fácil de realizar, cuando el cuadro es característico, sin embargo, siempre se debe tomar en cuenta que hay variedades de la enfermedad que podrían dificultar dicho diagnóstico por lo que se debe revisar cuidadosamente

al paciente. Los casos de difícil diagnóstico o atípicos debe confirmarse con histopatología y en algunos casos complementar con inmunofluorescencia, la cual no es específica.

### **a) Histopatología**

Los cambios histológicos que se observan en el liquen plano son:

#### **Epidermis**

- a) hiperqueratosis moderada, que muestra pocas o ninguna célula paraqueratósica;
- b) hipergranulosis, el engrosamiento del estrato granuloso es irregular, en algunos casos llamada triangular, se piensa que las estrías de Wickham se deben al incremento focal de esta capa;
- c) acantosis, también irregular, produce elongación de las crestas y papilas copuliformes, lo que da un aspecto “en dientes de sierra”, las células se observan eosinofílicas por la queratinización avanzada;
- d) degeneración hidrópica de la capa basal, esto da lugar a la formación de pequeñas separaciones entre la epidermis y dermis conocidas como “espacios de Max-Joseph”, hallazgo que se encuentra en el 17% de los pacientes.<sup>4, 53</sup>

#### **Unión dermo-epidérmica.**

Se pueden observar los cuerpos coloides, también llamados hialinos, citoides o de Civatte, se detectan en el 37% de los casos, estas estructuras corresponden a células apoptóticas que son sometidas a un proceso prematuro de queratinización

(disqueratosis), tienen afinidad por la eosina y por la tinción de PAS, miden aproximadamente 20 micrómetros, se consideran cambios tempranos del liquen plano.<sup>3, 53</sup> Sin embargo, algunos autores han reportado que en todas las muestras se observa cariorrexis, independientemente del tiempo de evolución y este fenómeno se atribuye más bien al daño vascular.<sup>54</sup>

### **Dermis.**

En la dermis superior se dispone un infiltrado en banda, pegado a la epidermis y bien demarcado en su borde inferior, esta compuesto principalmente por linfocitos, algunos macrófagos y mastocitos. En lesiones antiguas o pieles oscuras es fácil encontrar melanófagos cerca de la epidermis, ya que las células basales son incapaces de almacenar melanina, este fenómeno es conocido como incontinencia o caída del pigmento.<sup>1, 4, 53</sup>

En resumen, las características más importantes del liquen plano son el daño de la capa basal y la reacción linfocítica liquenoide de interfase. La histopatología en 90% de los casos puede confirmar el diagnóstico.<sup>1, 53</sup>



Foto 13. Características histológicas del  
liquen plano. Aumento 10x.

Foto 14. Liquen plano. Aumento 40x.

Fotos cortesía Dr. Ramos Garibay.

Con microscopía electrónica se encuentran alteraciones en la membrana basal como degeneración vacuolar, ruptura de tonofilamentos y pérdida de los desmosomas, así como queratinocitos apoptóticos y aumento en las células de Langerhans.<sup>44</sup>

Las diferentes variedades clínicas muestran características propias además de las típicas del liquen plano. El liquen plano atrófico muestra adelgazamiento de la

epidermis y aplanamiento de los procesos interpapilares; la forma hipertrófica en cambio muestra hiperqueratosis importante. La variedad pigmentada presenta caída del pigmento hasta la dermis reticular y el infiltrado es menos evidente. En el liquen planopilaris el infiltrado se localiza en el tercio superior del folículo con cambios inflamatorios a nivel de la vaina radicular externa.<sup>44, 53</sup> (fotos 13 y 14)

#### **b) Inmunofluorescencia.**

La inmunofluorescencia indirecta fue descrita por Olsen en 1983, identificó al antígeno específico del liquen plano (AELP) en la capa espinosa o granulosa, se presenta en el 80% de los pacientes con liquen cutáneo, no se ha documentado en los casos orales.<sup>4</sup>

La inmunofluorescencia directa no es característica pues otros cuadros pueden presentar los mismos cambios del liquen plano. Los hallazgos por esta técnica muestran células apoptóticas en la unión dermo-epidérmica con depósitos de IgM y ocasionalmente de IgA e IgG, así mismo se puede observar depósitos de fibrinógeno. En los cuerpos de Civatte se encuentra IgM, C3 y C4 en la mayoría de las muestras, en algunos casos IgA, IgG, C1 y C5.<sup>1, 53</sup>

Por inmunohistoquímica se demuestra que el infiltrado corresponde principalmente a células T, con linfocitos B dispersos y en las etapas tempranas de la enfermedad hay células de Langerhans, células dentríticas e histiocitos.

### **c) Estudios de laboratorio.**

En general no se observan cambios en los estudios de laboratorio. La biometría hemática es normal o puede haber disminución en el número de leucocitos y linfocitos lo cual podría deberse al secuestro de estas células en la piel. En estudios más sofisticados como el recuento de las subpoblaciones de linfocitos se ha encontrado que la proporción de linfocitos CD4+CD45RO es mayor en pacientes con liquen plano oral atrófico-erosivo y la cantidad de linfocitos CD8+CD45RA+ es menor en los pacientes con liquen plano oral de este tipo. El perfil de citoqueratinas pone en evidencia la diferenciación celular acelerada por la expresión de citoqueratinas suprabasales CK 10/11 a nivel de los queratinocitos basales.<sup>8,44</sup>

## **9. Diagnóstico diferencial.**

El diagnóstico diferencial del liquen plano debe incluir a las enfermedades papulo-escamosas. Las más importantes se describen a continuación.

### **Sifilides palmoplantares.**

Son una forma de secundarismo sífilítico, en general se presentan después o de manera concomitante con una erupción maculosa. Las lesiones son pápulas firmes, infiltradas, de forma oval o redonda, color rojo oscuro, rodeadas por un collarite hiperqueratósico, el signo de Ollendorf es positivo (dolor al comprimir las lesiones con una punta roma). Es común encontrar adenopatías, malestar general, otras manifestaciones de secundarismo y el antecedente del chancro primario. El

prurito no es un síntoma habitual, aunque los pacientes VIH positivos pueden presentarlo.<sup>4</sup>

### **Acroqueratoelastoidosis.**

Se trata de una erupción de aspecto papular que se presenta en manos y pies, en especial entre el pulgar y el índice o la eminencia tenar, en la unión del dorso palmar o en las caras laterales de los dedos, se asocia a hiperhidrosis. Las pápulas son pequeñas, translúcidas, duras, poligonales, en ocasiones umbilicadas, de color blanco amarillento. Se presenta en etapas más tempranas de la vida. Presenta un aspecto familiar. Su evolución es lenta y a veces progresiva, se exacerba con el embarazo y con los traumatismos. A nivel histológico no se observa infiltrado inflamatorio.<sup>1,4</sup>

### **Hiperqueratosis acral focal.**

Se considera una variedad de acroqueratoelastoidosis. Es más frecuente en mujeres de raza negra. Inicia en la infancia o en la segunda década de la vida, puede haber otros miembros de la familia afectados. Las pápulas son crateriformes, ovals o poligonales; afecta manos y pies, muñecas, talones y dorso de articulaciones interfalángicas de dedos de los pies. La histopatología demuestra hiperqueratosis focal, acantosis, capilares dilatados, sin infiltrado inflamatorio.<sup>4</sup>

**Misceláneos.**

Cuando la psoriasis afecta pene o uñas, puede confundirse con el liquen plano, sin embargo, la afección en otras topografías, la evolución y la falta de afección en mucosas, así como los hallazgos histológicos, permiten establecer el diagnóstico.<sup>3</sup>

El liquen plano anular puede confundirse con el granuloma anular, en especial cuando se localiza en pene, la falta de las estrías de Wickham y escama ayudan a realizar el diagnóstico, en la histopatología el granuloma con necrobiosis de la colágena esclarece el diagnóstico.<sup>1,2</sup>

Cuando hay afección en mucosa vaginal el diagnóstico diferencial debe realizarse con el liquen escleroso y atrófico, vaginitis atrófica y enfermedades ampollosas, en este último caso con la variedad erosiva.<sup>4</sup>

El liquen plano hipertrófico, debe diferenciarse del liquen simple crónico, prurigo nodular, amiloidosis liquenoide y sarcoma de Kaposi.<sup>1,3</sup>

En el liquen planopilaris hay que tomar en cuenta otras causas de alopecia, tales como lupus eritematoso discoide, foliculitis inflamatoria, alopecia areata y penfigoide cicatrizal.<sup>3</sup>

El diagnóstico diferencial del liquen plano lineal debe establecerse con otras enfermedades de distribución lineal como el nevo unius lateralis, nevo epidérmico verrugoso y lineal, liquen estriado, liquen nitidus y poroqueratosis lineal.<sup>1,3</sup>

En los niños el liquen plano debe distinguirse del liquen nitidus, liquen estriado, acrodermatitis papular de la infancia y la ptiriasis liquenoide.<sup>1,3</sup>

## **10. Enfermedades asociadas.**

Al liquen plano se le ha relacionado a otras enfermedades; las más frecuentes se mencionan a continuación, aunque algunos investigadores han reportado que las asociaciones de liquen plano con otras enfermedades es fortuita. Altman y Perry en un análisis de 307 pacientes no encontraron asociación constante con otras enfermedades.<sup>2,3</sup>

### **Enfermedades gastrointestinales.**

Las pruebas de función hepática pueden estar alteradas en 7 a 52% de los pacientes con liquen plano. Un estudio demostró que el 32% de los pacientes con liquen plano erosivo desarrollaron cirrosis hepática.<sup>1,4</sup> La asociación de cirrosis biliar primaria y liquen plano fue descrita por primera vez por Graham-Brown, encontró que el 2.6% de los pacientes con esta enfermedad autoinmune también cursaban con lesiones de liquen plano, cabe la posibilidad de asociarse con el uso de D-penicilamina para el tratamiento de la patología hepática, sin embargo, también hay casos en los que los pacientes no recibieron ningún tratamiento y

tenían lesiones en piel. Chang y colaboradores reportaron un caso que además de la cirrosis biliar primaria, el paciente presentaba hiperlipidemia y xantomas.<sup>55</sup> Reborá reportó que el 11.3% de los pacientes con liquen plano tenían además hepatitis crónica activa. También se han reportado casos asociados a colitis ulcerativa.<sup>1, 3, 4</sup>

### **Diabetes mellitus.**

Se ha reportado que los niveles séricos de glucosa se encuentran elevados en 12.5 a 85% de los pacientes con liquen plano. Esta asociación no ha sido confirmada ya que la prevalencia de intolerancia a la glucosa en la población general es del 12 al 14%.<sup>1</sup>

### **Enfermedades renales.**

Halevy y Feurerman reportaron en 1983 que en una serie 130 pacientes con liquen plano el 14.6% presentaban urolitiasis, una prevalencia de 6 a 12 veces más alta que la población general.<sup>4</sup>

### **Neoplasias malignas.**

La variedad vesículo-ampollosa ha sido asociada con cáncer de estómago, sarcoma de células reticulares, neuroblastoma, craneofaringioma, fibrohistiocitoma maligno y linfosarcoma. También se han descrito casos de liquen plano con timoma y paraproteinemia monoclonal IgA Kappa.<sup>1, 4</sup>

El mecanismo patogénico involucrado con las enfermedades malignas podría deberse a una alteración inmunológica; se ha observado disminución de las células natural killer que tienen un papel importante en la defensa contra los tumores o bien por la producción de antígenos tumorales que conducen a una respuesta celular que desarrolla reacción cruzada con antígenos epidérmicos. <sup>1</sup>

### **Otras.**

La asociación con otras enfermedades autoinmunes ha sido muy documentada, entre las principales se encuentran la alopecia areata, dermatomiositis, dermatitis herpetiforme, tiroiditis de Hashimoto, morfea, miastenia gravis, pénfigo vulgar y foliáceo, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren like. <sup>1, 3, 4</sup>

En el caso de vitiligo se han comunicado casos en que las lesiones de liquen plano se presentan en el centro de la mancha acrómica y otros en que se encuentra en la periferia, sin que exista una explicación a esta disposición de las lesiones. <sup>56, 57</sup>

Otros estudios han reportado la asociación con porfiria cutánea tarda, deficiencia de hierro y folato, disminución de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y prevalencia del tipo sanguíneo "O", queratoacantoma, eritema discrómico perstans, nevo de Becker y liquen amiloide generalizado. <sup>58, 59, 60, 61</sup>

## **11. Tratamiento.**

El liquen plano es una enfermedad de origen desconocido como ya se ha discutido previamente, es fácil entender entonces que su tratamiento no es específico. Debe evaluarse en cada paciente las opciones de acuerdo al cuadro clínico que presente.

### **Corticoides.**

Desde su aparición los corticoides se han utilizado en diversas enfermedades de la piel, en el liquen plano, son la terapéutica que se utiliza con mayor frecuencia. Se han recomendado tanto por vía sistémica como tópica. En casos que involucran uñas o mucosas, o son muy diseminados se ha empleado la prednisona, 30 a 60 mg/día, durante 4 a 6 semanas y después continuar en dosis de reducción. En casos muy severos se han utilizado megadosis de metilprednisolona, 1g/día por vía intravenosa durante 3 días. Sin embargo, se han reportado recaídas al suspender el tratamiento.<sup>3, 62</sup>

El uso de esteroides tópicos se recomienda en niños y en casos limitados. Los corticoides más empleados son el acetónido de fluocinolona, el propionato de clobetasol y el acetónido de triamcinolona, se pueden aplicar en forma oclusiva una vez al día, con este tipo de terapia se logra disminuir el prurito, aunque no hay estudios que establezcan cuanto tiempo debe usarse este tipo de terapia. También las recidivas son frecuentes al suspender el medicamento.<sup>3, 62</sup>

En los casos en los que se afectan las uñas y en la variedad hipertrófica se aplica por vía intralesional el acetónido de triamcinolona, 5 mg/ml, 3 veces en intervalos de 2 a 4 semanas.<sup>3, 62</sup>

### **Retinoides sistémicos.**

Los retinoides sistémicos tiene efecto antiinflamatorio al tener acción sobre la vía del ácido araquidónico, además de alterar la expresión de los antígenos de superficie de los queratinocitos.

Se han utilizado la acitretina a dosis de 30 mg/día por 8 a 12 semanas, en casos de liquen plano cutáneo, en mucosas y palmoplantar. El etretinato con una dosis inicial de 50 mg/día por 3 semanas y después con 25 mg/día ha sido empleado en casos de liquen plano eruptivo, con una mejoría del 90% de los pacientes, la duración del tratamiento varió de 1 a 19 meses; para liquen plano oral la dosis recomendada es de 75 mg/día. La isotretinoína a dosis de 0.5 mg/Kg/ día ha sido usada en casos que afectan tanto piel como mucosas. Los efectos colaterales y el costo de los retinoides son las principales causas de su limitado uso.<sup>3, 62</sup>

### **Fotoquimioterapia.**

En general es un tratamiento útil en el liquen plano generalizado. Después de 8 semanas de tratamiento el 75% de los pacientes curan, las dosis van de 100 a 457 J/cm<sup>2</sup>, asociado a 8 metoxi-psoraleno. En pacientes que no toleran los psoralenos orales o que las lesiones son más limitadas se ha utilizado baño de inmersión con

agua y psoralenos y después PUVA, 4 veces por semana por 3 a 6 semanas, también ha mostrado resultados variables, con una curación del 25 al 74% de los casos.<sup>35, 63</sup>

### **Ciclosporina.**

Los estudios con ciclosporina son pequeños, se ha utilizado cuando son casos refractarios. La acción de la ciclosporina sobre el liquen plano radica en su capacidad para inhibir la producción de interferon gamma de los linfocitos y la activación de las células T citotóxicas.

Por vía sistémica se emplea a dosis de 2 a 5 mg/Kg por día en pacientes con lesiones diseminadas.<sup>3, 62</sup> Por vía tópica se han realizado preparaciones con la presentación de ciclosporina por vía oral en aceite de oliva (1.5 cm<sup>3</sup> cada uno), se aplica sobre las lesiones con una gasa empapada del preparado y se aplica durante 10 a 15 minutos 3 veces al día por 8 meses; en región genital se tuvo mejoría de la sintomatología a las 2 semanas, después de 4 meses sólo se observaban manchas residuales y los 8 meses no había evidencia de lesión histológica.<sup>64</sup>

En los casos de liquen plano oral se aplica en forma de enjuagues bucales de 500 mg durante 5 minutos una vez al día. Al parecer la ciclosporina es un buen medicamento en el tratamiento de liquen plano, pero se debe tomar en cuenta el monitoreo de la presión arterial y la función renal. También se han reportado recidivas al suspender el tratamiento.<sup>62</sup>

### **Griseofulvina.**

Se ha utilizado de manera empírica en las formas cutáneas y en mucosa. Al parecer tiene gran afinidad por el epitelio anormal e interfiere con el metabolismo de los ácidos nucleicos de los queratinocitos. Se administran 500 a 1000 mg / día de 1 a 10 meses, se han reportado remisiones del 12 al 86% de los pacientes después de 3 meses de tratamiento, los estudios han demostrado que es mejor que el placebo aunque su eficacia no es clara.<sup>62</sup>

Otros agentes antifúngicos como el fluconazol o itraconazol se han probado en pacientes con lesiones orales que tiene sobrecrecimiento de Candida, estos medicamentos se administran por periodos cortos.<sup>3, 62</sup>

### **Antibióticos.**

La penicilina benzatínica fue utilizada desde 1954, obteniendo mejoría en el 75% de los pacientes. En Egipto se ha administrado trimetoprim-sulfametoxazol (80/400 mg cada 6 horas) con respuesta favorable del 80% de los casos. El metronidazol se había probado en pacientes que cursaban de manera concomitante con parasitosis intestinal, atribuyendo la mejoría del liquen plano a la erradicación de la infección. Sin embargo, en estudios más recientes se ha probado en pacientes que no cursan con infecciones usando 250 mg 3 veces al día por 2 a 3 semanas, mostrando mejoría total en 8 semanas.<sup>14</sup>

### **Dapsona.**

Es efectiva tanto en lesiones cutáneas como en mucosas, la dosis de 200 mg/día durante 4 meses, produce remisión completa en 75% de los pacientes. Su mecanismo de acción es inhibir la citotoxicidad de las células que constituyen el infiltrado de las lesiones o bien, disminuir la liberación de factores quimiotácticos.<sup>65</sup>

### **Heparina de bajo peso molecular.**

Es un anticoagulante que inhibe la actividad de los linfocitos T, disminuyendo su migración y tiene efectos antiproliferativos sobre los queratinocitos cuando se administra en dosis bajas. Se aplican de 4 a 10 dosis de 3 mg de manera subcutánea una vez a la semana. La curación observada en algunos estudios es del 60% de los pacientes y 11% muestra mejoría parcial.<sup>66, 67</sup>

### **Otros.**

La azatioprina se ha utilizado cuando el tratamiento con corticoides no ha funcionado, se administran 50 mg/ día por vía oral durante 3 meses, en las primeras semanas mejora el prurito de manera importante, al final del tratamiento solo se observan manchas residuales.<sup>68</sup>

En casos de liquen plano oral se han utilizado levamisol a dosis de 100 a 150 mg durante 3 días consecutivos con intervalos de 2 semanas durante 3 a 13 meses, mostrando mejoría clínica y en el ratio de CD4/CD8.<sup>69</sup>

El tacrolimus también se ha probado en liquen plano oral, sus efectos son similares a los de la ciclosporina, inhibe la activación y migración de los linfocitos T; se utiliza de manera tópica a concentración de 0.1% en ungüento 2 veces al día durante 4 ó 5 semanas. Los resultados son variables algunos pacientes muestran curación y otros sólo mejoría del prurito.<sup>70</sup>

La ciclofosfamida, el metrotexate y la fenitoína se utilizan en casos en que no hubo respuesta favorable a otros medicamentos, pero debe tomarse en cuenta su gran toxicidad.<sup>71</sup>

Por ser una enfermedad muy pruriginosa, que incluso llega a alterar la vida del paciente, algunos autores han propuesto que la hipnosis puede ayudar al manejo de la sintomatología, aunque no tenga influencia sobre el curso de la enfermedad.<sup>72</sup>

## **12. Asociación de liquen plano con cáncer.**

La transformación maligna del liquen plano es controversial. En el caso del liquen plano oral se ha reportado el desarrollo carcinoma epidermoide en el 0.9 a 10% de los casos. Los factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma de la cavidad oral incluyen: enfermedad de larga evolución (9 a 12 años), tipo erosivo o atrófico, contaminación bucal con levaduras y tabaquismo. Los sitios más frecuentes de aparición son la lengua, encías y carrillos, también se ha desarrollado en los labios.<sup>3,4</sup>

El riesgo de transformación maligna en el liquen plano cutáneo es muy bajo. Barour y colaboradores reportaron que en un estudio de 2071 pacientes con liquen plano durante 9 años, no desarrollaron cáncer. Hasta 1991 se habían reportado 36 casos de carcinoma epidermoide desarrollado sobre liquen plano, pero 11 de ellos tenían antecedente de contacto con arsenicales o rayos X. El tipo relacionado con transformación maligna es el hipertrófico, por lo que es probable que la irritación crónica sea el factor carcinogénico.<sup>3,4</sup>

### **13. Evolución y pronóstico.**

El liquen plano tiene una evolución difícil de establecer, los casos típicos persisten durante 1 ó 2 años, sin embargo, puede durar más tiempo o presentar recidivas. El 64 a 68% de los pacientes presentan remisión espontánea a los 15 meses de haber iniciado con las lesiones, aunque en el liquen plano oral el porcentaje de pacientes que presentan curación sin tratamiento es sólo del 2.8 a 6.5%.<sup>1,3</sup>

La duración de la enfermedad también depende del tipo de liquen plano que se trate. Tompkins señala que la enfermedad exclusivamente cutánea mejora en 11 meses, cuando también se afectan las mucosas se eleva a 17 meses. El liquen plano oral remite en 4.5 años. La variedad con mayor tiempo de evolución es la hipertrófica con 8.5 años.<sup>3,4</sup>

Las erupciones generalizadas tienen una evolución más rápida, se resuelven en menor tiempo que las localizadas, aunque son más frecuentes las recaídas pero son de menor duración.<sup>3</sup>

## **14. TALIDOMIDA**

### **a) Historia.**

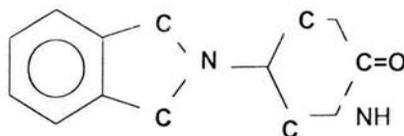
La talidomida fue sintetizada por primera vez en Alemania en 1954, fabricada originalmente como sustituto de los barbitúricos, se usó como sedante aparentemente seguro, ya que no producía incoordinación o depresión respiratoria, ni tenía efectos narcóticos; salió al mercado tres años más tarde con el nombre de Contergan y Talargan. En los Estados Unidos de América la FDA no aprobó su comercialización.<sup>73, 74</sup> Posteriormente se administró como antiemético durante el embarazo y se puso en evidencia su efecto teratogénico. El primer caso de malformación congénita sucedió en 1956 en Alemania, entre 1958 y 1961 se comunicaron nuevos casos en otros países de Europa y en Australia. En una reunión europea de pediatría se reconoció la asociación de las malformaciones con la administración de talidomida. Se calcula que aproximadamente 12000 niños resultaron afectados, por este motivo se prohibió su venta a finales de 1962.<sup>73, 74</sup> La neuropatía fue descubierta como efecto adverso desde 1960, sin embargo, ante la gravedad de la teratogenia y el número de niños afectados, se le restó importancia, a pesar de existir varios reportes.<sup>72, 73, 75</sup>

En 1965 Sheskin rescató su uso en el tratamiento de la reacción leprosa. A partir de entonces se han realizado varios estudios para diferentes dermatosis. En 1973 se probó en el prurigo actínico, estos datos fueron corroborados en México por el Dr. Flores del Centro Dermatológico Pascua.<sup>76, 77</sup> Barba Rubio la utilizó para el lupus eritematoso discoide en 1975.<sup>78</sup> Novales, Saúl y Flores publicaron en 1976 su uso en la erupción polimorfa lumínica.<sup>77</sup> Fue probada por primera vez en dermatitis atópica en 1977 por el Dr. Amado Saúl.<sup>73</sup> De esta manera, en ocasiones con reportes casi anecdóticos, se ha aceptado su uso para diferentes enfermedades tales como histiocitosis X, enfermedad de Behcet, enfermedad injerto contra huésped, sarcoidosis pulmonar y cutánea, infección por VIH, entre otras.<sup>74</sup>

La producción de talidomida se realiza sólo en Brasil y México, su administración esta regulada por la OMS. Recientemente la FDA ha aprobado su uso en EUA, aunque de manera restringida se están realizando nuevos estudios de este no tan joven medicamento, en ese país.<sup>73</sup>

#### **b) Propiedades químicas.**

La talidomida o alfa-ftalimido-glutaramida es un fármaco de origen sintético, derivado del ácido glutámico que pertenece al grupo de las piperidinadionas.<sup>75</sup> Esta constituida por dos sistemas de anillos, el izquierdo corresponde a la ftalimida y el derecho a la glutarimida. Existen varias formas de talidomida, la L-ópticamente activa, la forma isomérica R y la mezcla racémica ópticamente inactiva, esta última es la que más se utiliza en la clínica.<sup>74</sup> (figura 2)



**Figura 2.** Fórmula química de la talidomida.

Es un polvo blanco, cristalino, inodoro e insípido, con un peso molecular de 258.2 daltons, insoluble en éter y benceno, poco soluble en agua, metanol, ácido acético glacial y etanol; muy soluble en dimetilsulfóxido y cloroformo. Las uniones amida son susceptibles de hidrólisis *in vitro* en pH mayor de 6.<sup>73, 74, 75</sup>

### **c) Farmacocinética.**

La talidomida se absorbe muy bien por todas las vías, principalmente la parenteral. Después de administrar 200 mg por vía oral, la vida media de absorción es de 1.7 ± 1.05 horas, pero en presencia de alimentos ricos en grasa, la absorción se puede retrasar 2 horas más. La concentración plasmática que alcanza es de 1.75 ± 0.20 µg/ml. La vida media de eliminación es de 8.7 ± 4.11 horas. La tasa de depuración corporal total es de 10.41 ± 2.04 l/hora.<sup>75</sup>

Su metabolismo consiste en hidrólisis, que sucede de manera espontánea en varios tejidos del cuerpo; esta reacción permite la apertura de los anillos dando origen a los metabolitos activos la ftaloisoglutamina y la ftaloilglutamina. Se ha demostrado que en el metabolismo también está implicado el citocromo P-450,

pues se puede impedir la activación de la talidomida con inhibidores de este complejo enzimático.<sup>74</sup>

Su excreción renal es de  $0.6 \pm 0.22$  %, lo que indica que su eliminación puede ser extrarrenal, sólo una pequeña porción ha sido detectada en bilis.<sup>73, 74</sup> El aclaramiento en pacientes con enfermedad renal o hepática aún no ha sido determinado.<sup>74</sup>

#### d) Propiedades farmacológicas.

Los efectos farmacológicos de la talidomida son variados y actúan a diferentes niveles. (Tabla 6) Sobre la base de ellos es fácil entender sus usos terapéuticos y sus efectos adversos.

**Tabla 6. Propiedades farmacológicas.**

Efecto	Mecanismo de acción
Sedante	Activación del centro del sueño
Inmunomodulador	Inhibe FNT-alfa, IFN-gamma, proliferación de IL-12. Incrementa IL-2, IL-4, IL-5.
Antiinflamatorio	Aumento de ACTH, estabiliza membranas liso somales, disminuye radicales libres.
Tejido neural	Degeneración primaria neuronal y axonal
Angiogénesis	La inhibe por un mecanismo no conocido
Otros	Suprime la activación de VIH-1 latente

### **Efecto sedante.**

Las propiedades sedantes de la talidomida están mediadas por el anillo de glutarimida, característica que comparte con otros fármacos sedantes e hipnóticos. Este efecto se debe probablemente a la activación directa sobre el centro del sueño, por lo que no produce alteraciones a nivel respiratorio.<sup>75</sup>

### **Efectos inmunomoduladores.**

En el ámbito de la inmunidad celular inhibe la quimiotaxis, la proliferación celular en monocitos periféricos y la transformación blástica de linfocitos en cultivos mixtos, suprime la acumulación de inmunoblastos en los ganglios linfáticos regionales después de los homoinjertos cutáneos.<sup>73</sup>

Inhibe la producción del factor de necrosis tumoral alfa, al degradar el ARN mensajero específico para este factor. Favorece la producción de IL-4, IL-5 e IL-2; inhibe la producción de interferón gamma en mononucleares periféricos y a la IL-12. Aumenta la expresión de ICAM-1 en los granulocitos y se pierde en monocitos y células CD8.<sup>74, 75</sup>

En cuanto a la inmunidad humoral suprime los anticuerpos contra antígenos eritrocitarios in vivo y la respuesta primaria por IgM contra antígenos T dependientes en ratas.<sup>74</sup> Estos efectos se resumen en la tabla 7.

**Tabla 7. Efectos inmunomoduladores de la talidomida.**

Sustancia	Efecto
Factor de necrosis tumoral alfa	Disminuye
Interferon gamma	Disminuye
Interleucina 4	Aumenta
Interleucina 5	Aumenta
Interleucina 12	Disminuye
ICAM-1	Aumenta
Prostaglandinas	Disminuye
Histamina	Disminuye

#### **Efectos antiinflamatorios.**

Tiene acción en el lóbulo anterior de la hipófisis, estimulándola por aumento de la ACTH con producción cortical de esteroides. Disminuye la producción de mediadores de la inflamación: prostaglandinas, histamina, 5-hidroxitriptamina y acetilcolina. Estabiliza las membranas lisosomales y disminuye la generación de radicales superóxido e hidroxilo.<sup>73, 74</sup>

#### **Efectos sobre el tejido neural.**

Al parecer la talidomida tiene efecto sobre el tejido neural dañado, como es el caso del prurigo nodular de Hyde y la neuralgia postherpética. Su acción probablemente sea la degeneración primaria neuronal y axonal, aunque no se conoce con exactitud como se lleva a cabo esta. De esta manera se explica la neuropatía que produce la administración prolongada de talidomida.<sup>79</sup>

Cuando se probó su uso sobre la degeneración walleriana en ratas, disminuyó la proliferación celular, el edema subperineural, la fagocitosis de la mielina y la cuenta celular endoneural en los 10 a 15 días después de la sección del nervio.<sup>73, 74</sup>

### **Efectos sobre la angiogénesis.**

La talidomida es un inhibidor de la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos, esto se ha demostrado en conejos, aunque su mecanismo aún no ha sido aclarado. En estudios de células endoteliales de aorta humana se ha notado más que acción inhibitoria, retrasa la proliferación celular; también se ha confirmado que la talidomida se debe encontrar en su forma activa para que se lleve a cabo este proceso.<sup>75, 80</sup>

### **Otros efectos.**

En pacientes con SIDA suprime la activación del HIV-1 latente en sangre periférica y en la línea monocitoide *in vitro*. Esto ayuda a retrasar la aparición de otras enfermedades en los pacientes con HIV positivo.<sup>75, 81</sup>

### **e) Usos terapéuticos.**

Desde que Sheskin recuperó el uso de la talidomida en la reacción leprosa en 1965, se ha utilizado en diversas patologías. Actualmente se emplea en enfermedades por micobacterias, autoinmunes y en caquexia relacionada a cáncer y SIDA.<sup>81</sup> La tabla 8 resume sus diversos usos.

Tabla 8. Usos terapéuticos de la talidomida.

Enfermedad	Dosis (mg)	Duración
Prúrigo actínico <sup>75,76</sup>	50 – 300	1 -2 meses
Histiocitosis X <sup>73</sup>	50 – 100	2 meses
Estomatitis aftosa <sup>82</sup>	100	1 semana
Enfermedad de Behcet <sup>73</sup>	200	15 a 60 días
EICH <sup>72</sup>	100 – 200	24 meses
Sarcoidosis cutánea <sup>83</sup>	200	12 semanas
Eritema multiforme <sup>84</sup>	100	según evolución
Reacción leprosa <sup>72</sup>	300 – 50	según evolución
Infiltración linfocítica de Jessner <sup>74</sup>	100	2 meses
Sarcoma de Kaposi <sup>74</sup>	100 – 200	3 semanas
Neuralgia postherpética <sup>74</sup>	100 – 300	3 semanas
Pioderma gangrenoso <sup>75</sup>	100 – 400	2 días a 2 años
Prúrigo nodular <sup>79</sup>	100 – 400	6 - 14 meses
LEC discoide <sup>78</sup>	100 – 400	1 - 12 meses
LEC subagudo <sup>73,78</sup>	100	1 semana
LES <sup>74</sup>	50 – 300	2 semanas a 2 años
Prurito urémico <sup>74</sup>	100	1 semana
Artritis reumatoide <sup>75</sup>	300 – 600	
Penfigoide <sup>84</sup>		
Vasculitis por complejos inmunes <sup>85</sup>		

#### f) Efectos adversos.

##### Teratogenicidad.

El periodo del embarazo más sensible a este efecto son los primeros 35 a 50 días de gestación y basta sólo una dosis de 100 mg para producir malformaciones congénitas.<sup>74</sup> La mortalidad es del 40% y sucede poco tiempo después del nacimiento. Se debe tomar en cuenta como diagnóstico diferencial el síndrome de pseudotalidomida o de Roberts que se hereda de forma autosómica recesiva y es

causado por una separación prematura del centrómero, sus características principales son paladar hendido, amelia, eosinofilia y trombocitopenia.<sup>86</sup>

El mecanismo por el cual se producen estos defectos congénitos no se conocen, pero se ha postulado que su acción antiangiogénica está implicada. Por medio de microscopía electrónica se han demostrado cambios ultraestructurales de la vasculatura de las extremidades embrionarias malformadas y la inhibición de la neovascularización corneal de conejos tratados con talidomida.<sup>73</sup>

Las malformaciones producidas por talidomida han sido clasificadas de la siguiente manera.<sup>74</sup> (tabla 9)

**Tabla 9. Efectos teratogénicos de la talidomida**

<b>Extremidades superiores e inferiores</b>	amelia focomelia hipoplasia ósea ausencia de huesos
<b>Oído externo</b>	anotia implantación baja de las orejas conductos auditivos pequeños o ausentes
<b>Ojos</b>	anofthalmia microftalmia
<b>Cara</b>	nariz en silla paladar hendido
<b>Órganos internos</b>	hidrocefalia anomalías en columna lumbosacra mielomeningocele enfermedad cardíaca congénita anormalidades en genitales, tracto digestivo y/o urinario

### **Neuropatía periférica.**

Este efecto de la talidomida fue reconocido desde 1960, sin embargo, su incidencia real no es conocida, algunos autores la reportan menor del 1% hasta el 70%. Es más frecuente en las mujeres y en los ancianos.<sup>74, 87</sup> En algunos casos la neuropatía es irreversible al concluir el tratamiento. Hay controversia entre la dosis que es capaz de causarla, algunas series han reportado que la neuropatía aparece con una dosis acumulativa de 40 a 50 g, pero otros estudios han comunicado que con 3 a 9 g es suficiente; es probable que haya una susceptibilidad personal a la neuropatía, también pueden estar implicados mecanismos genéticos, en gemelos homocigóticos tratados con talidomida, ambos presentaron neuropatía.<sup>87, 88</sup>

Generalmente se presenta de manera simétrica, sobre todo en las extremidades superiores, los síntomas referidos son entumecimiento, parestesias, dolor o sensación de quemadura, se encuentran en 8 a 47% de los pacientes.<sup>2, 17</sup> También pueden presentarse signos piramidales y síndrome del túnel del carpo, en algunos casos debilidad muscular.<sup>88, 89</sup>

En ocasiones no hay síntomas, pero la neuropatía se documenta por medio de estudios de electrofisiología, el principal cambio es la reducción del potencial de acción nervioso sensorial de los nervios ciático, mediano y peroneal, aunque conservan de manera relativa la velocidad de conducción. Puede haber incremento en la latencia de los potenciales evocados somatosensoriales después de la estimulación del nervio ciático.<sup>87, 88, 89</sup>

La biopsia del nervio ciático muestra pérdida selectiva de las fibras de mayor diámetro sin desmielinización segmentaria, con presencia de fibras pequeñas como signo de regeneración.<sup>73, 74</sup>

### **Otros efectos.**

Entre estos se encuentran la cefalea, constipación intestinal, sequedad de boca, hipotensión ortostática, aumento de apetito, disminución de la libido, irritabilidad, anormalidades menstruales. Las manifestaciones en piel son eritema, erupción pustulosa y eritrodermia.<sup>90, 91</sup> Como otros fármacos sedantes, disminuye la actividad de la glándula tiroidea al reducir la producción de TSH.<sup>73</sup>

Hay que tomar en cuenta la actividad que realice el paciente, pues es de consideración la somnolencia que produce la talidomida, aunque esta va disminuyendo durante el tratamiento, es recomendable indicarle al paciente que tome el medicamento por la noche.

### **g) Interacciones farmacológicas.**

La talidomida incrementa la actividad de los barbitúricos, la clorpromazina, reserpina y el alcohol. Es posible que eleve los niveles séricos y la toxicidad del acetaminofen. *In vitro* es antagonista de la histamina, serotonina, acetilcolina y prostaglandinas. Disminuye la efectividad de los anticonceptivos orales. Se debe administrar de manera cautelosa con inhibidores de la proteasa del VIH, rifampicina, fenitoína y carbamazapina, porque se eleva el riesgo de somnolencia y neuropatía.<sup>74</sup>

## **15. Tratamiento de liquen plano con talidomida.**

La talidomida se ha usado en diferentes enfermedades como se comentó previamente, sin embargo, la eficacia de este medicamento en el liquen plano no ha sido estudiada a profundidad.<sup>92</sup>

Camisa y colaboradores iniciaron el tratamiento de un paciente con 50 mg diarios durante 2 semanas e incrementaron la dosis gradualmente hasta 200 mg, pero el paciente presentó edema periférico, vértigo y erupción cutánea, por lo que la dosis se redujo a 100 mg, los autores estimaron que la mejoría del enfermo fue de aproximadamente el 75% a los 4 meses; con una recaída a los 1.5 años.<sup>93</sup>

En España, Pérez Alfonso y colaboradores, utilizaron la talidomida en un paciente con liquen plano erosivo en pene, iniciando con una dosis de 300mg al día por 2 semanas y continuaron con 200 mg durante 10 semanas más, se obtuvo resolución de las lesiones y la sintomatología; no se comenta el seguimiento que se dió al enfermo.<sup>94</sup>

Dereure y su equipo, administraron 150 mg a 2 pacientes con liquen plano generalizado y erosivo respectivamente, durante 3 meses, la dosis se disminuyó a razón de 50 mg mensuales, los efectos colaterales fueron bien tolerados, a un paciente se le observó durante 15 meses y al otro 3 años después del tratamiento, ninguno presentó recaída.<sup>95</sup>

Los reportes anteriores demuestran que la talidomida es eficaz en el liquen plano, sin embargo, las series de pacientes son pequeñas y no es posible determinar aún la dosis adecuada para esta enfermedad.

## **16. Problema.**

¿El tratamiento con talidomida puede ser efectivo en la mejoría clínica de los pacientes con liquen plano?

## **17. Objetivos.**

### **a) Objetivo general.**

-Evaluar el efecto terapéutico de la talidomida en los pacientes con liquen plano, que acudan al Centro Dermatológico Pascua, confirmado por histología, en el periodo comprendido de septiembre a diciembre de 2001.

### **b) Objetivos específicos.**

- Conocer las características demográficas y clínicas
- Conocer los antecedentes personales.
- Determinar el ECLP de cada pacientes durante el tratamiento
- Determinar la intensidad del prurito durante el tratamiento
- Determinar subpoblaciones de linfocitos periféricos en los pacientes previo a iniciar el tratamiento y al final de este.

## **18. Material y métodos.**

### **Tipo de estudio.**

Se realizó un reporte de casos tratados con talidomida en pacientes mexicanos con liquen plano de tipo prospectivo y longitudinal.

### **Criterios de inclusión.**

1. Pacientes de primera vez, con diagnóstico clínico e histológico de liquen plano con afección cutánea exclusiva.
2. Pacientes del sexo masculino mayores de 18 años.
3. Pacientes del sexo femenino mayores de 18 años con método anticonceptivo definitivo o postmenopáusicas. Por método anticonceptivo definitivo se considera la salpingoclasia de más de un año de evolución o histerectomía.

### **Criterios de exclusión.**

1. Pacientes del sexo femenino mayores de 18 años, en edad fértil sin método anticonceptivo definitivo.
2. Pacientes que presentes lesiones de liquen plano en mucosas.

### **Criterios de eliminación.**

1. Pacientes que suspendan el tratamiento, por intolerancia a la talidomida o que lo abandonen de manera voluntaria.

### **Población de estudio.**

De septiembre a diciembre de 2001 acudieron 19 pacientes de primera vez con diagnóstico clínico de liquen plano, 16 fueron confirmados por histopatología.

### **Tamaño de la muestra.**

De los pacientes de la población de estudio, sólo 8 cumplieron con los criterios de inclusión y 3 abandonaron el estudio, para una muestra final de 5 pacientes.

### **Variables.**

#### **Variables de interés primario**

Índice ECLP, prurito, subpoblaciones de linfocitos

#### **Variables de interés secundario**

Edad, sexo, tiempo de evolución, tabaquismo, enfermedades concomitantes, antecedente de hepatitis B y/o C, antecedente de administración de medicamentos, tratamientos previos.

#### **Evaluación del tratamiento**

Para evaluar la eficacia del medicamento se utilizó una escala semejante al PASI (Psoriasis Area Severity Index), pero modificada para liquen plano. (anexo 1), Para evaluar el prurito, se pidió al paciente que indicara la intensidad de este en una escala analógica que va de 0 como ausencia, hasta 10 como la mayor intensidad del prurito. Sobre las variables clínicas se determinaran frecuencias simples y promedios

## **Método**

Se informó de los beneficios y efectos colaterales del medicamento a los pacientes, con el fin de que su participación en este estudio fuera voluntaria. A cada paciente se le dio un instructivo de los efectos colaterales de la talidomida. (anexo 2)

Se realizó una historia clínica dermatológica, se tomaron fotos de inicio y se valoraron a los 30, 60 y 90 días de tratamiento. También se pidió a los pacientes que firmaran una carta de consentimiento. (anexo 3)

Se tomaron muestras de sangre para determinar las subpoblaciones de linfocitos previos al tratamiento y al final de este. Los estudios se realizaron en el laboratorio de inmunología del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) y del Centro Dermatológico Pascua.

## **Medicamento.**

Se indicó iniciar el tratamiento con 150 mg de talidomida vía oral, disminuyendo la dosis de acuerdo a la evolución a razón de 50 mg mensualmente. Se proporcionó un folleto a los pacientes con una explicación de los efectos colaterales de la talidomida. La evaluación de los pacientes se realizó durante 3 meses, una vez iniciado el tratamiento. (anexo 3)

## **Laboratorio.**

**Preparación de linfocitos:** Se obtuvieron mediante veno-punción 20 ml. de sangre, se separaron las células mononucleares por medio de centrifugación y decantación de la capa intermedia, las células se contaron utilizando azul trypan. La inmunotipificación se realizó con anticuerpos específicos y citometría de flujo. El análisis de las muestras se realizó en un FACSsort equipado con un Laser de 15 mW de argon, utilizando el citómetro Beckton Dickinson FACSsort conectado a una computadora Hewlett-Packard 340, el análisis se realizó utilizando el programa LYSYS II software (Becton Dickinson Immunocytometry systems).

## **19. Aspectos éticos.**

La talidomida tiene efectos colaterales significativos, uno de los más importantes es la teratogenia, por lo que no se incluyeron a las mujeres en edad fértil que no tenían un método anticonceptivo definitivo (salpingoclasia).

## 20. Resultados.

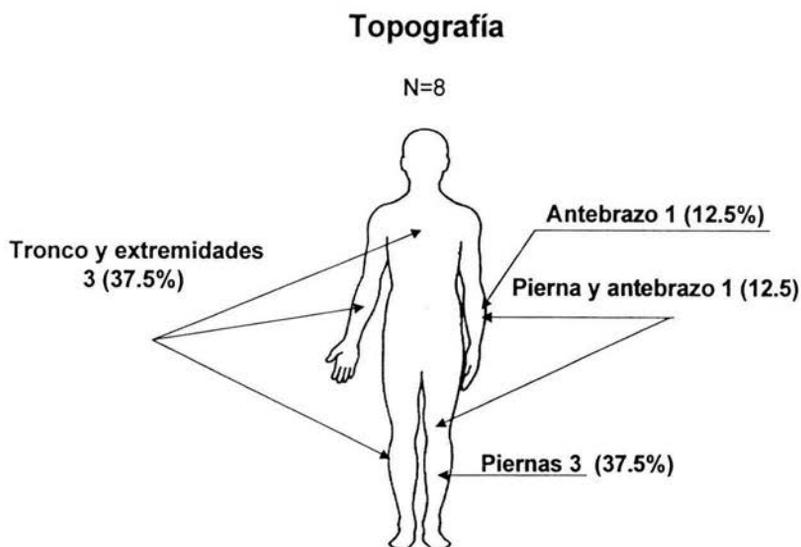
### a) Grupo de estudio.

Se incluyeron 8 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. De los pacientes estudiados 2 (25%) pertenecen al sexo femenino, 6 (75%) al masculino. El rango de edad de los pacientes fue de 38 a 71 años, con un promedio de 53 años.

### b) Padecimiento actual.

#### Topografía.

Las lesiones predominaron en extremidades tanto superiores como inferiores. Sólo 3 pacientes tuvieron una diseminación mayor.

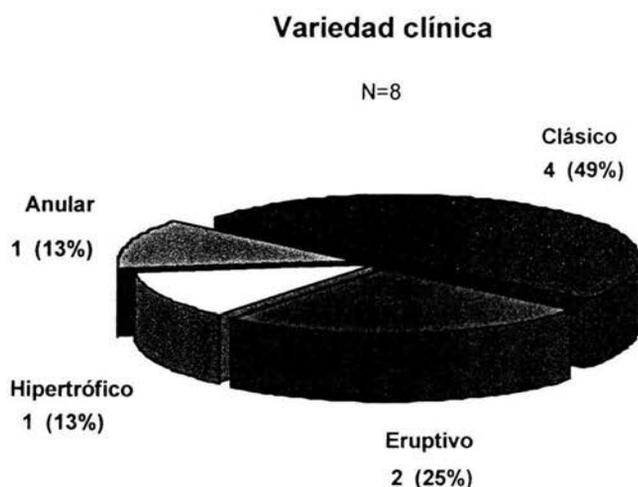


Fuente: Consulta externa. Centro Dermatológico Pascua

Gráfica 1

### Variedades clínicas.

En cuanto a la morfología encontramos que la forma ruber fue la más frecuente, 4 (50%) mostraron esta variedad, seguida de la presentación eruptiva 2 casos (25%), liquen plano anular e hipertrófico 1 caso (12.5%) respectivamente.



Fuente: Consulta externa. Centro Dermatológico Pascua

Gráfica 2

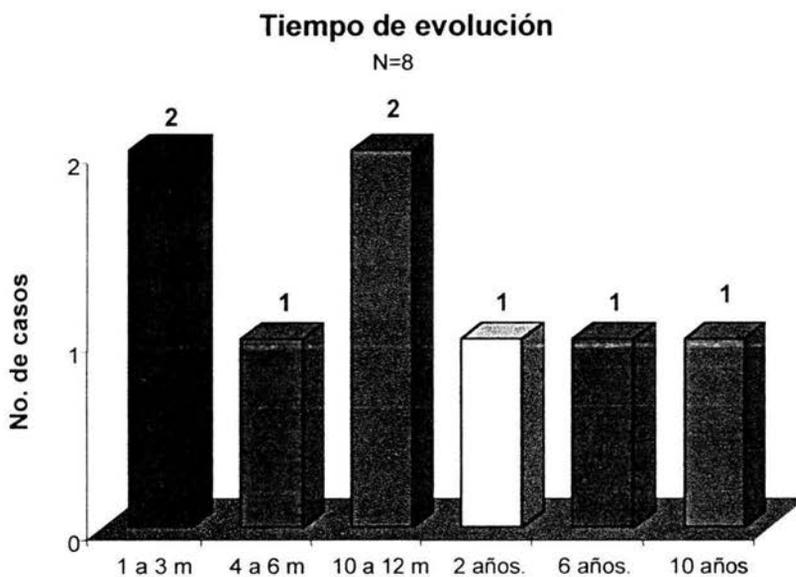
### Tiempo de evolución.

El tiempo de evolución en el grupo de estudio fue muy amplio, con un rango de 2 meses a 10 años, con un promedio de 15.75 meses. Las variedades clínicas de mayor duración fueron la anular con 6 años y la hipertrófica con 10 años.

Tabla 10. Tiempo de evolución.

Tiempo de evolución	1 a 3 m	4 a 6 m	10 a 12 m	2 años.	6 años.	10 años
No de casos	2	1	2	1	1	1
%	25	12.5	25	12.5	12.5	12.5

Fuente: Consulta externa Centro Dermatológico Pascua



Fuente: Consulta externa. Centro Dermatológico Pascua

Gráfica 3

### Tratamientos usados previamente.

Los tratamientos que usaron los pacientes para el liquen plano fueron: Corticoesteroides tópicos, emolientes y griseofulvina, 2 pacientes no habían iniciado ningún medicamento para la enfermedad. Todos los pacientes suspendieron cualquier tipo de tratamiento para liquen plano 2 meses antes de ingresar al estudio.

### Resumen

Tabla 11. Características demográficas y clínicas .

Sexo	Edad (años)	Variiedad	Topografía	Evolución (meses)	Tratamientos previos
masculino	71	Clásico	Piernas y antebrazos	2	esteroide tópico
Femenino	48	Eruptivo	Tronco y extremidades	12	griseofulvina
Femenino	53	Hipertrófico	Pierna derecha	120	esteroide tópico
masculino	50	Eruptivo	Tronco y extremidades	2	emolientes
masculino	38	Clásico	Tronco y extremidades	10	ninguno
masculino	71	Clásico	Piernas	48	emolientes
masculino	42	Clásico	Antebrazos, manos	4	ninguno
masculino	51	Anular	Piernas	72	esteroide tópico

Fuente: Consulta externa. Centro Dermatológico Pascua

**c) Antecedentes familiares de liquen plano.**

Se ha reportado en la literatura que el liquen plano familiar es raro, entre nuestros pacientes 1 tenía el antecedente de una hermana con liquen plano.

**Tabaquismo.**

En el grupo de estudio 4 pacientes tenían hábito tabáquico, ninguno de ellos fumaba más de 12 cigarros/día.

**Enfermedades concomitantes.**

De los pacientes del estudio 6 cursaban con otras enfermedades. Las enfermedades que han sido relacionadas con el liquen plano, no se presentaron en ninguno de los pacientes, sin embargo, uno de ellos presentaba depresión, la que se ha mencionado puede exacerbar los cuadros de liquen plano. En los fármacos que los pacientes utilizaban para el control de estas enfermedades, encontramos que 2 de ellos usaban inhibidores de la ECA, los cuales se han asociado a erupción liquenoide, pero por el tiempo en que iniciaron las lesiones y la administración del medicamento, así como la morfología e histología de las lesiones, no se consideraron dentro del rubro de las erupciones liquenoides por medicamentos.

**Hepatitis.**

Ninguno de los pacientes que participaron en el estudio tenía antecedente de haber padecido hepatitis, este dato no se corroboró por serología.

## Resumen

**Tabla 12. Antecedentes personales.**

Sexo	Edad (años)	AHF de LP	Tabaquismo	APP	Tratamiento	Hepatitis
Masculino	71	negativo	positivo	hiperuricemia	alopurinol	negativo
Femenino	48	negativo	positivo	depresión	clonazepan	negativo
Femenino	53	negativo	negativo	HAS	captopril	negativo
masculino	50	negativo	positivo	HAS	atenolol	negativo
masculino	38	negativo	negativo	ninguna	ninguna	negativo
masculino	71	negativo	negativo	HAS	captopril	negativo
masculino	42	negativo	negativo	gastritis	ranitidina	negativo
masculino	51	positivo	positivo	ninguna	ninguna	negativo

Fuente: Consulta externa. Centro Dermatológico Pascua.

### d) Evaluación clínica.

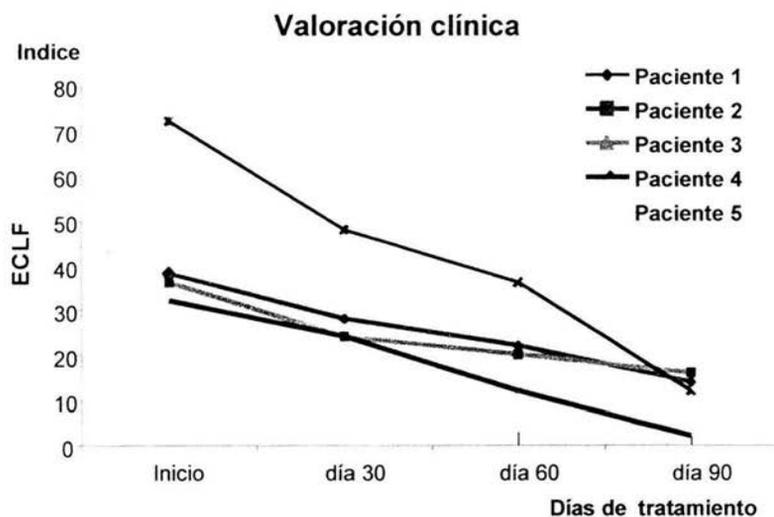
Durante el estudio 3 pacientes abandonaron el tratamiento, por lo que sólo se completó la evaluación de 5, de los que a continuación se muestran los resultados.

### Valoración de las lesiones.

Es difícil medir la mejoría de los pacientes de forma objetiva, con la intención de lograr esto, se trabajó con una escala similar al PASI utilizado en psoriasis, al cual llamamos "Evaluación clínica de liquen plano" (ECLP), en el anexo se puede consultar la forma en que se valoró.

Tabla 13. Valoración clínica

Pac.	Sexo	Edad (años)	ECLP				variación %
			día 0	día 30	día 60	día 90	ECLP
1	Masculino	71	38	28	22	14	63.1
2	Femenino	53	36	24	20	16	55.5
3	Masculino	71	14	8	4	4	71.4
4	Masculino	42	32	24	12	2	93.7
5	Masculino	51	72	48	36	12	83.3



Fuente: Consulta externa. Centro Dermatológico Pascua

Gráfica 4

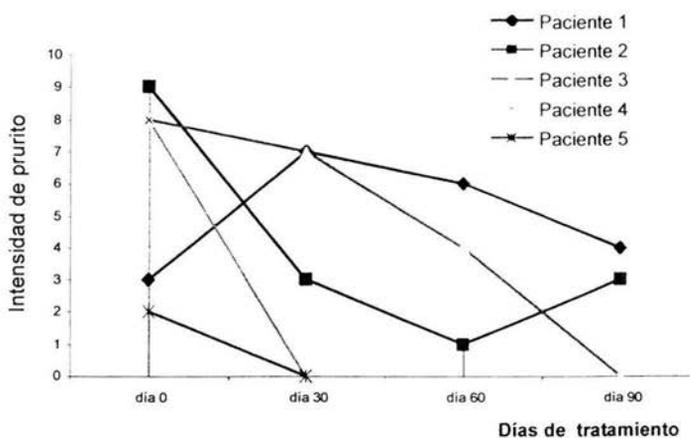
### Prurito.

Para evaluar la evolución de los pacientes el prurito fue otro parámetro, medido en una escala análoga del 0 al 10, donde 0 es sin prurito y 10 la mayor intensidad presentada; se registró la intensidad del prurito en cada visita; a excepción de 1 paciente que presentó mayor prurito durante el tratamiento, los demás tuvieron mejoría del síntoma.

Tabla 14. Evolución del prurito.

Paciente	Sexo	Edad (años)	Prurito			
			día 0	día 30	día 60	día 90
1	masculino	71	3	7	6	4
2	femenino	53	9	3	1	3
3	masculino	71	8	7	4	0
4	masculino	42	8	0	0	0
5	masculino	51	2	0	0	0

Evaluación del prurito



Fuente: Consulta externa. Centro Dermatológico Pascua

Gráfica 5

### Efectos secundarios de la talidomida.

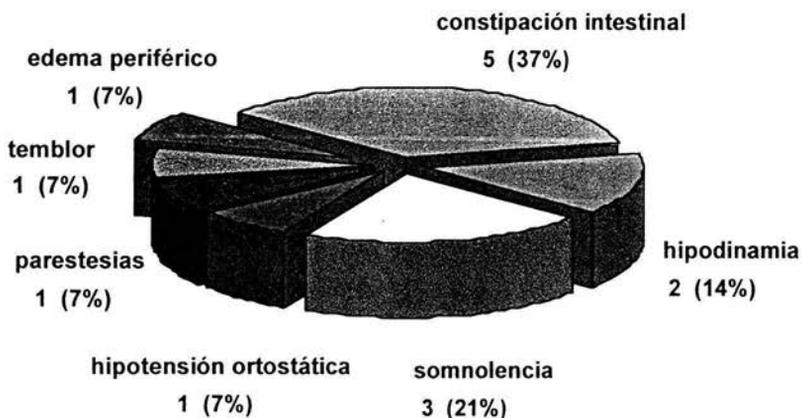
La talidomida tiene varios efectos secundarios bien conocidos, también se sabe que la aparición de ellos es dosis dependiente. En cada visita se preguntó a los pacientes cuales eran los síntomas que presentaban con la administración del fármaco. Se valoraron los efectos presentados por los pacientes de acuerdo a la dosis que se administró, en la primera visita se indicaron 150 mg por día y en las siguientes se redujo la dosis 50 mg en cada una.

**Tabla 15. Efectos secundarios con 150 mg de talidomida. (día 30)**

<b>Síntomas</b>			
<b>Masculino/ 71 años</b>	hipodinamia	hipotensión ortostática	constipación intestinal
<b>Femenino/ 48 años</b>	somnolencia	parestesias	
<b>Femenino/ 53 años</b>	hipodinamia	temblor	constipación intestinal
<b>Masculino/ 38 años</b>	somnolencia	constipación intestinal	
<b>Masculino / 71 años</b>	constipación intestinal		
<b>Masculino/ 42 años</b>	somnolencia	edema periférico	
<b>Masculino/ 51 años</b>	constipación intestinal		

En esta tabla se incluyeron a todos los pacientes que acudieron a la segunda visita.

**Efectos secundarios con 150 mg de talidomida**



Fuente: Consulta externa. Centro Dermatológico Pascua

Gráfica 6

En la segunda visita se indicó disminuir la dosis a 100 mg, los síntomas que presentaron los pacientes también fueron menos intensos y algunos incluso desaparecieron.

**Tabla 16. Efectos secundarios con 100 mg de talidomida. (día 60)**

Paciente	síntomas	
Masculino/ 71 años	vértigo	Parestesias
Femenino/ 53 años	constipación intestinal	
Masculino/ 38 años	constipación intestinal	
Masculino/ 71 años	constipación intestinal	
Masculino/ 42 años	ninguno	
Masculino/ 51 años	ninguno	

Se incluyeron a los pacientes que acudieron a la tercera visita (día 60). Cuando la dosis indicada se disminuyó a 50 mg al día, 2 pacientes presentaron efectos secundarios. En esta visita sólo acudieron 5 pacientes.

**Tabla 17. Efectos secundarios con 50 mg de talidomida. (día 90)**

Paciente	síntomas
Masculino/ 71 años	hipotensión
Femenino/ 53 años	Temblor
Masculino/ 71 años	Ninguno
Masculino/ 42 años	Ninguno
Masculino/ 51 años	Ninguno

### Subpoblaciones de linfocitos.

Los pacientes estudiados mostraron aumento en el número total de linfocitos y de los distintos subtipos de células T al final del tratamiento. El dato más interesante fue el comportamiento de las células CD 57+/CD4+ y CD 57+/CD8+, los cuales tienen una función reguladora.

**Tabla 18. Subpoblaciones de linfocitos. Inicio y fin del tratamiento.**

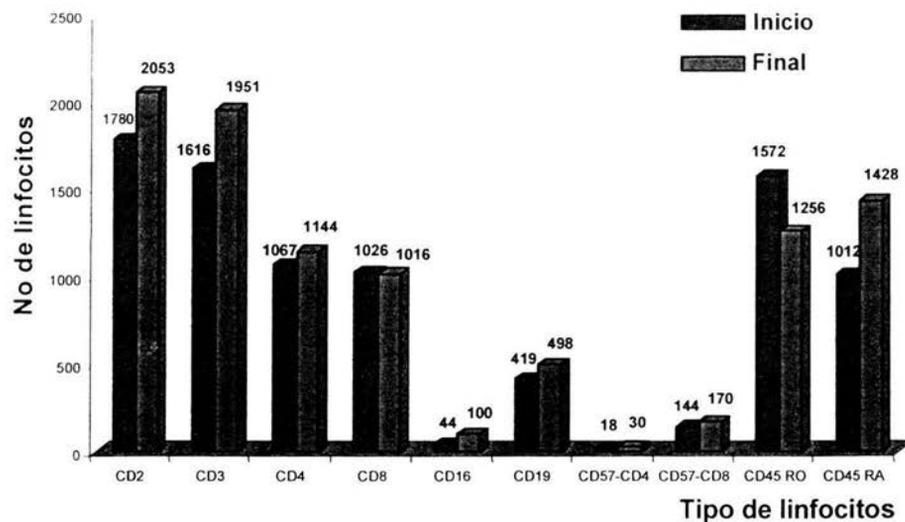
Sub. De linfocitos	masc/ 71 a		fem / 53 a		masc / 71 a		masc/ 42 a		masc / 51 a		Promedio	
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final
L. Totales	2611	2893	2770	1469	2600	3752	3066	3322	2800	2880	2769	2863
CD2	1279	2111	1780	1216	2202	2701	2044	2094	1596	2143	1780	2053
CD3	1311	2140	1616	1037	1832	2288	2147	2545	1176	1746	1616	1951
CD4	887	665	1067	1293	1268	1275	1496	1545	619	941	1067	1144
CD8	600	1504	1026	1048	1777	1125	1020	674	709	731	1026	1016
CD16	60	138	152	190	10	0	0	64	0	106	44	100
CD19	156	193	419	490	315	492	612	679	594	636	419	498
CD57-CD4	7	8	18	34	52	11	13	10	0	87	18	30
CD57-CD8	20	10	143	15	546	787	7	10	2	28	144	170
CD45 RO	1488	1157	1572	652	1069	1538	1908	1288	1825	1646	1572	1256
CD45 RA	1044	1504	1012	612	1074	1988	1309	1675	622	1362	1012	1428

**Tabla 19. Valores normales de linfocitos**

	Linfocitos	CD2	CD3	CD4	CD8	CD19	CD56	CD57	CD45RA	CD45RO
Femenino	2417	1964	1860	1162	633	297	155	65	963	1157
Masculino	2164	1820	1641	1109	580	300	135	65	728	1191

Los valores representan números absolutos obtenidos por Citometría de flujo en donadores sanos mujeres y hombres respectivamente. INCAN

### Subpoblaciones de linfocitos.



Fuente: Consulta externa. Centro Dermatológico Pascua

Gráfica 7

## **21. Conclusiones.**

1. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes que participaron en el estudio, coinciden con lo reportado en la literatura, sin embargo, por tratarse de una muestra pequeña y con criterios de inclusión muy estrictos, no pueden tomarse como representativo de lo que sucede en el Centro o en el país.
2. De los 8 pacientes que iniciaron el estudio, sólo terminaron 5, 2 de ellos abandonaron por intolerancia a los efectos secundarios de la talidomida y 1 paciente no regresó para seguimiento.
3. Los 5 pacientes que concluyeron el estudio, tuvieron mejoría del prurito y de las lesiones de acuerdo al ECLP, aunque ninguno llegó a la curación.
4. La dosis de 150 mg de talidomida fue la que mostró mayor efectividad, con efectos secundarios bien tolerados, los cuales disminuyeron al reducir la dosis, esto confirma la dosis dependencia de los efectos secundarios.

5. No existe actualmente un instrumento objetivo que pueda evaluar la eficacia de un tratamiento en LP, por esta razón empleamos un método similar al PASI que se utiliza en psoriasis y que denominamos Evaluación clínica del Liquen Plano (ECLP), con este método se analizaron las regiones, la extensión y el tipo de lesión . Este índice es perfectible, lograr una validación de este instrumento será útil para monitorizar estudios terapéuticos en el futuro.
  
6. Los criterios inmunológicos de subpoblaciones de linfocitos mostraron un aumento en las células CD57+/CD8+ (NKT), las cuales pudieran ser las responsables de una regulación negativa de la respuesta inmune, que explicaría la función de la talidomida en LP.

**22. Registro iconográfico de los pacientes.**

**Caso 1**

**Paciente masculino de 71 años con dermatosis diseminada a cara anterior de piernas. Evolución 48 meses.**



**Foto 15 Pretratamiento (día 0)**



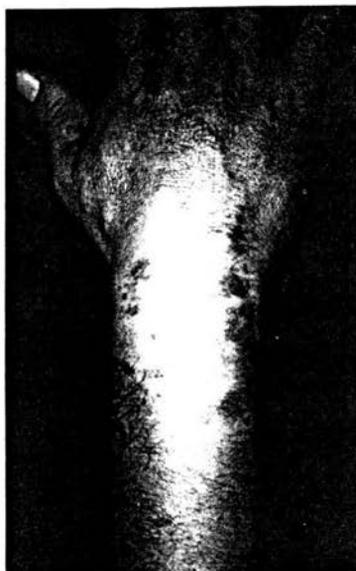
**Foto 16 Final de tratamiento (día 90)**

**Caso 2**

**Paciente masculino de 42 años con dermatosis diseminada a cara posterior de antebrazos y dorso de manos. Evolución 4 meses.**



**Foto 17 Pretratamiento (día 0)**



**Foto 18 Final de tratamiento (día 90)**

**Caso 3**

**Paciente masculino de 51 años con dermatosis diseminada a piernas de las que afecta todas sus caras. Evolución 72 meses.**



**Foto 19 Pretratamiento (día 0)**



**Foto 20 Final de tratamiento (día 90)**

### 23. Anexo 1.

#### EVALUACION CLINICA DE LIQUEN PLANO (ECLP)

Paciente: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

##### Topografía

Cabeza ©	10%
Extremidades superiores(s)	20%
Tronco(t)	30%
Extremidades inferiores(i)	40%

##### Morfología

P	Pápulas	Ausente	0
H	Hiperpigmentación	Leve	1
E	Escama fina	Moderado	2
		Severo	3

$$\text{ECLP: } 0.1(\text{Pc}+\text{Hc}+\text{Ec})\text{Ac} + 0.3(\text{Pt}+\text{Ht}+\text{Et})\text{At} + 0.2(\text{Ps}+\text{Hs}+\text{Es})\text{As} + 0.4(\text{Pi}+\text{Hi}+\text{Ei})\text{As}$$

A= área afectada

Pc= _____	Pt= _____	Ps= _____	Pi= _____
Hc= _____	Ht= _____	Hs= _____	Hi= _____
Ec= _____	Et= _____	Es= _____	Ei= _____
Ac= _____	At= _____	As= _____	Ai= _____

Valor ECLP= \_\_\_\_\_

## **Anexo 2.**

### **INSTRUCTIVO DEL USO DE LA TALIDOMIDA.**

#### **Que debe saber acerca del tratamiento con talidomida.**

Durante el tratamiento con talidomida es importante que trabaje con su médico y los otros miembros del equipo de salud, para reconocer y dar el cuidado a los posibles efectos colaterales relacionados con el tratamiento de talidomida.

Usted esta en la mejor posición para identificar cualquier cambio y reportarlo a su médico.

Este folleto es una guía de los efectos colaterales que pueden ocurrir en algunos pacientes durante el tratamiento con talidomida y ofrece algunas sugerencias para el manejo de estos efectos, con la intención de ayudarle a obtener los beneficios del tratamiento.

Los efectos colaterales, con la posible excepción del entumecimiento, hormigueo, dolor o sensación de quemadura en los pies y manos (neuropatía periférica) - que en algunos casos es irreversible – son temporales y se resuelve cuando se suspende la talidomida.

#### **Defectos de nacimiento.**

Si se administra talidomida durante el embarazo, se pueden causar severos defectos o incluso la muerte al bebé que todavía no nace.

Entre los defectos de nacimiento se encuentra la falta de desarrollo de brazos y piernas, conocido este defecto como focomelia.

La talidomida nunca debe usarse en mujeres embarazadas o que pueden embarazarse durante el tratamiento, ya que con solo una dosis de 50 mg es suficiente para causar defectos al bebé.

#### **Somnolencia.**

Los signos y síntomas asociados con el efecto sedante pueden incluir:

- Vértigo, debilidad, fatiga, falta de coordinación, temblor, confusión y cambios de humor.

#### Que hacer:

- Tomar la talidomida en la noche puede disminuir la somnolencia (sueño) durante el día.
- Algunos pacientes pueden desarrollar tolerancia al efecto sedante de la talidomida con disminución de la somnolencia después de algunas semanas de tratamiento.
- Pregunte a su doctor acerca de ajustar la dosis , antes de suspender el tratamiento.
- Si usted presenta sueño, no maneje carros u opere maquinaria.
- Acerca del consumo de alcohol y otros medicamentos que pueden producir sedación, solo se deben administra con autorización de su médico.

#### **Manifestaciones en piel.**

Manchas rojas en la piel.

Que hacer:

- Notifique inmediatamente a su doctor en caso de que presente alguna erupción.
- Si presenta manchas no tome la siguiente dosis de talidomida hasta que sea evaluado por su médico.

**Hipotensión ortostática.**

Mareo súbito al pararse después de estar sentado o acostado.

Que hacer:

- Permanecer sentado unos minutos antes de pararse cuando este acostado.
- Cuando este sentado levántese lentamente.
- Asegúrese que su doctor conozca todos los medicamentos que este tomando antes de empezar el tratamiento con talidomida.
- Es de especial importancia que su médico sepa si toma medicamento especial para la presión alta, diuréticos ( que hacen orinar) o tratamiento para enfermedades cardiacas.

**Neuropatía periférica.**

Entumecimiento, hormigueo, dolor o sensación de quemadura en pies y manos.

Que hacer:

- Asegúrese de comentar con su doctor, que medicamentos toma, otros tratamientos pueden producir síntomas parecidos.
- Evite usar medias o calzado que llegue hasta el muslo.
- Utilice medias, calcetas y zapatos que permitan la buena circulación en los pies, no use ropa apretada.
- Mantenga una actividad moderada ( como caminar), para mantener una buena circulación.
- Dar masaje en las áreas afectadas puede mejorar la circulación y disminuir temporalmente el dolor.
- Aplicar fomentos con agua fría en las zonas afectadas puede ayudar.

**Estreñimiento.**

Que hacer:

- Durante el tratamiento con talidomida, tome líquidos en abundancia (6 a 8 vasos de 200 ml al día).
- Incremente su consumo de fibra en la dieta. Las principales fuentes de fibra son los vegetales crudos y las frutas frescas, así como los cereales y granos.
- Para ayudar a prevenir el estreñimiento, pregunte a su doctor si puede tomar algún laxante.
- Pregunte a su doctor acerca de ajustar la dosis de talidomida antes de suspender el tratamiento.

**Edema periférico.**

Hinchazón o retención de líquidos en pies, tobillos y piernas.

Que hacer

- En caso de presentar hinchazón pregunte a su médico si puede tomar algún diurético para mejor esta condición.
- En algunos pacientes elevar las piernas ocasionalmente puede ayudar.
- Si permanece mucho tiempo de pie, tome descanso varias veces al día.
- Use medias de compresión graduada.

### Anexo 3. Cuaderno de trabajo.

#### HISTORIA CLINICA (visita 0)

**Paciente número**

Fecha de ingreso:

Nombre:

Expediente:

Sexo:

Edad:

Ocupación:

Teléfono:

Casa:

Trabajo:

Dirección:

#### Antecedentes heredo- familiares

Liquen plano

Especificar

Hepatitis

Especificar

#### Antecedentes personales no patológicos

Tabaquismo

Especificar

Alcoholismo

Especificar

#### Antecedentes personales patológicos

Diabetes mellitus

Evolución

Tratamiento

HAS

Evolución

Tratamiento

Hepatitis C

Especificar

Hepatitis B \_\_\_\_\_ Especificar \_\_\_\_\_

Alergia medicamentos \_\_\_\_\_ Especificar \_\_\_\_\_

Quirúrgicos: \_\_\_\_\_ Especificar \_\_\_\_\_

Transfusionales: \_\_\_\_\_ Especificar \_\_\_\_\_

Medicamentos utilizados habitualmente:

1 \_\_\_\_\_ Especificar \_\_\_\_\_

2 \_\_\_\_\_ Especificar \_\_\_\_\_

3 \_\_\_\_\_ Especificar \_\_\_\_\_

**Antecedentes gineco-obstétricos**

Método anticonceptivo \_\_\_\_\_

Menopausia \_\_\_\_\_

**Padecimiento actual**

Fecha de inicio de las lesiones \_\_\_\_\_

Tratamientos utilizados	1	Tiempo	
	2	Tiempo	_____
	3	Tiempo	_____
	4	Tiempo	_____
	5	Tiempo	_____

Topografía \_\_\_\_\_

Morfología \_\_\_\_\_

Notas

---

---

---

---

Visita 0 (días 0,30,60,90)

Paciente

\_\_\_\_\_

Nombre

---

**Evaluación de eficacia**

Prurito            0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Uso antihistamínico    si    \_\_\_\_\_    no    \_\_\_\_\_

Topografía            ECLP    \_\_\_\_\_

**Evaluación de seguridad**

Sedación

Somnolencia            si    \_\_\_\_\_    no    \_\_\_\_\_

Vértigo                si    \_\_\_\_\_    no    \_\_\_\_\_

Debilidad              si    \_\_\_\_\_    no    \_\_\_\_\_

Temblor                si    \_\_\_\_\_    no    \_\_\_\_\_

Hipotensión  
ortostática            si    \_\_\_\_\_    no    \_\_\_\_\_

Neuropatía            si    \_\_\_\_\_    no    \_\_\_\_\_

Sensación de  
quemadura            si    \_\_\_\_\_    no    \_\_\_\_\_

Dolor                    si    \_\_\_\_\_    no    \_\_\_\_\_

Entumecimiento      si    \_\_\_\_\_    no    \_\_\_\_\_

Hormigueo            si    \_\_\_\_\_    no    \_\_\_\_\_

Constipación            si    \_\_\_\_\_            no    \_\_\_\_\_

Edema periférico        si    \_\_\_\_\_            no    \_\_\_\_\_

Otros

Dosis indicada        \_\_\_\_\_

**Hoja de autorización de procedimientos.**

Título del estudio: Tratamiento de liquen plano con talidomida.

Paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_, declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio denominado: "TRATAMIENTO DE LIQUEN PLANO CON TALIDOMIDA"; estoy consciente que los procedimientos, pruebas y tratamiento para llevar a cabo la investigación, consistirán en: Interrogatorio, control iconográfico (fotográfico) y biopsia de piel de las lesiones, toma de muestra de sangre y administración del medicamento especificado.

Acepto que me han explicado los efectos benéficos y secundarios de la TALIDOMIDA, de la cual se me ha entregado un folleto descriptivo.

Es de mi conocimiento que será libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo deseé, manifestándolo por escrito. De igual manera deslindo de toda responsabilidad y dejando en paz y a salvo los derechos de los investigadores, renunciando expresamente a cualquier legislación y jurisdicción de Tribunales competentes que pudieran responder.

En caso que decidiera retirarme, la atención que recibo como paciente de esta institución no se verá afectado.

Leído la presente hoja de autorización de procedimientos del estudio "Tratamiento de liquen plano con talidomida" y enterado (a) de su contenido y alcance lo firmo y ratifico en la Ciudad de México, D. F. a los \_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del año dos mil uno.

Nombre y firma del paciente: \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

## **24. Bibliografía.**

1. Franco A, Jurado F. Correlación clínico serológica de liquen plano y virus de la hepatitis C. Tesis Centro dermatológico Pascua, 2000.
2. Arenas R. Dermatología. Liquen plano. En: Arenas R Eds. Atlas, diagnóstico y tratamiento. México McGraw-Hill Interamericana, 1996: 306-307.
3. Daoud M, Pittelkows M. Lichen planus. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K et al Eds. Fitzpatrick Dermatology in general medicine, New York, McGraw Hill, 1999: 561- 576.
4. Boyd A, Nedler K. Lichen planus. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 593 – 619.
5. Arnold H. Lichen planus erythematosus. Arch Dermatol 1961; 84: 83 – 91.
6. Chang E, Arenas R. Liquen plano: estudio semiológico de la personalidad de los pacientes, estudiados de abril a diciembre de 1982. Tesis Centro Dermatológico Pascua, 1982.
7. Nanda A, Al Ajmi H, Al Sabah H et al. Childhood Lichen Planus: A Report of 23 cases. Pediatr Dermatol 2001; 18: 1 – 4.
8. Rodríguez-Nuñez I, Blanco-Carrión A, García A et al. Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic-erosive oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 91: 180 – 188.
9. Malhotra Y, Kanwar A. Familial lichen planus. Arch Dermatol 1980; 116: 622.
10. Copeman M Familial lichen planus. Arch Dermatol 1981; 117:189.
11. Caro I. Familial lichen planus. Arch Dermatol 1984; 120: 577 – 578.

12. Carcassi C, Cottoni F, Floris L et al. The HLA \*0101 Allele is Responsible for HLA Susceptibility to Lichen Ruber Planus. *Eur J Immuno* 1994; 21: 425-429.
13. Sugerma P, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 449-456.
14. Wahba-Yahav A. Idiopathic lichen planus: treatment with metronidazole. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:301-302.
15. Vainio E, Huovinen S, Liutu M et al. Peptic Ulcer and Helicobacter pylori in Patients with Lichen Planus. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 427-429.
16. Dauden E, Vázquez M, Peña P et al. Association of Helicobacter pylori infection with psoriasis an lichen planus: Prevalence and effect of eradication therapy. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1275 – 1276.
17. Rebora A. Hepatitis viruses and lichen planus. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1328 – 1329.
18. Aubin F, Angonin R. Lichen Planus Following Hepatitis B Vaccination. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1329- 1330.
19. Al-Khenaizan S. Lichen planus occurring after hepatitis B vaccination: a new case. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 614 – 615.
20. Carrozzo M, Di Celle F, Gandolfo S et al. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. *Br J Dermatol* 2001; 144: 803 – 808.
21. Puig L. Interferon en el tratamiento de las lesiones cutáneas asociadas a hepatitis C. *Piel* 1998; 13: 454-458.

22. Franco A, Jurado F. Correlación clínico serológica del liquen plano y el virus de la hepatitis C. *Dermatol Rev Mex* 2001; 45: 19-28.
23. Beaird L, Kabloon N, Franco J et al. Incidence of Hepatitis C in Lichen Planus. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 311-312.
24. Vicente J, Gardeazabal J, Suárez M et al. Exacerbación de liquen plano por interferon alfa en pacientes con hepatitis crónica C. Revisión de la relación entre liquen plano e interferon. *Actas Dermosifogr* 1998; 89: 184 – 188.
25. Moren V. Cell mediated autoimmune diseases of the skin, some hypotheses. *Med Hypotheses* 1997; 49: 241 –245. (ref)
26. Sugerman P, Savage N, Walsh I et al. Disease mechanisms in oral lichen planus. A possible role for autoimmunity. *Australas J Dermatol* 1993; 34: 63 – 69 (ref)
27. Yamamoto T, Osaki T. Characteristic cytokines generated by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 784 – 788.
28. La Nasa G, Cottoni F, Mulargia M et al. HLA antigen distribution in different clinical subgroup demonstrates genetic heterogeneity in lichen planus. *Br J Dermatol* 1995; 132: 897 – 900.
29. Zefzaf E, Razzak A, Ghoneim S et al. Demonstration of T-cell subsets in oral lichen planus. *Egypt Dent J* 1994; 40: 633 –638.
30. Markey A, Allen M, Pitzalis C et al. T-cell inducer populations in cutaneous inflammation: a predominant T helper-inducer lymphocytes (Th1) in the infiltrate of inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol* 1990; 122: 325 – 332.

31. Altman J, Perry H. The variations and course of lichen planus. *Arch Dermatol* 1961; 84: 179 – 191.
32. Ukleja A, DeVault K, Mark F et al. Lichen planus involving the esophagus. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2292 – 2297.
33. Joshi A, Agarwalla A, Agrawal S et al. . Koebner Phenomenon due to sacred thread in lichen planus. *J Dermatol* 200; 27: 129 – 130.
34. Sharma V, Achar A, Ramam M et al. Multiple cutaneous horns overlying lichen planus hypertrophicus. *Br J Dermatol* 2001; 144: 424 – 425.
35. Romero N, Moreno M, Harto A. Liquen plano erosivo: respuesta favorable al tratamiento con PUVA en baño de inmersión. *Actas Dermosifiliogr* 1999; 90: 201 – 205.
36. Haro V, Gutierrez M. Liquen plano erosivo: ausencia de respuesta a múltiples fármacos. *Actas Dermosifiliogr* 1995; 86: 227 – 229.
37. Boyd A, Cohen P. Annular lesions in black Woman. *Arch Dermatol* 1996; 132, 1105 –1110.
38. Krasowska D, Pietrzak A, Lecewicz B. Unilateral múltiple linear lichen planus following the Blaschko lines recurring after deliveries. *Dermatology* 2001; 202: 340.
39. Fink R, Hofmann R, Smolle J. Zosteriform lichen planus. *Dermatology* 1996; 192: 375 – 377.
40. Braun R, Barva D, Masoyé I. Zosteriform lichen planus after herpes zoster. *Dermatology* 1998; 197: 87 – 88.
41. Baran R. Lichen planus of the nails mimicking the yellow nail síndrome. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1117 – 1118.

42. Tosti A, Piraccini B, Cambiaghi S et al. Nail Lichen planus in children. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1027 – 1032.
43. Sánchez-Pérez J, Rios L, Fraga J et al. Lichen planus with lesions on the palms and/or soles: prevalence and clinicopathological study of 36 patients. *Br J Dermatol* 2000; 142: 310 – 314.
44. Sugerman P, Savage N, Seymour G. Phenotyp and suppressor activity of T-lymphocyte clones extracted from lesions of oral lichen planus. *Br J Dermatol* 1994; 131: 319 – 324.
45. Ukleja A, DeVault K, Mark F et al. Lichen planus involving the esophagus. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2292 – 2297.
46. Swale V, McGregor J. Amlodipine-associated lichen planus. *Br J Dermatol* 2001; 144: 920 – 921.
47. Ozkan S, Izler F, Fetil E et al. Naproxen-induced lichen planus bullosus. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 329 – 330.
48. Azzam H, Bergmann R, Friedman R. Lichen planus associated with metformin therapy. *Dermatology* 1997; 194: 376.
49. Davies M, Gorkiewicz A, Knight A et al. Is there a relationship between lupus erythematosus and lichen planus. *Br J Dermatol* 1977; 96: 145 – 153.
50. Tkach J. Lichen planus subtropicus or discoid lupus erythematosus? *Arch Dermatol* 1977; 113: 1729.
51. Thomsen H. Lichenplanopilaris or lupus? *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 633 – 635.
52. Davies M, Marks R. Evolution of the lesion of discoid lupus erythematosus a comparison with lichen planus. *Br J Dermatol* 1977; 97: 313 – 322.

53. Lever W. Liquen plano. En: Lever Histopatología de la piel. México, 1991: 160 – 164.
54. Patel G, Inaloz H, Marks R. The significance of karyorrhexis in lichen planus. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 515 – 516.
55. Chang C, Yang C, Huang S. Lichen planus with xanthomatous change in a patient with primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 377- 378.
56. Rubisz J, Bücher S, Itin P. Vitiligo associated with lichen planus. *Dermatology* 1996; 192: 176 – 178.
57. Baran R, Ortonne J, Perrin Ch. Vitiligo associated with lichen planus border. *Dermatology* 1997; 194: 194.
58. Bades A, Marcoval J, Moreno A et al. Keratoacanthoma arising in hypertrophic lichen planus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 380 – 382.
59. Metin A, Calka O, Ugras S. Lichen planopilaris coexisting with erythema dyschromicum perstans. *Br J Dermatol* 2001; 145: 522 – 524.
60. Terheyden P, Hornschuh B, Karl S et al. Lichen planus associated with Becker´s nevus. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 770 – 772.
61. Hongcharu W, Baldassano M, González E. Generalized lichen amyloidosis associated with chronic lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 346 – 348.
62. Cribber B, Frances C, Chosidow O. Treatment of Lichen Planus. An evidence-based Medicine Analisis of Efficacy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1521 – 1530.

63. Kersch M, Volkenandt M, Lehmann P et al. PUVA-bath Photochemotherapy of Lichen planus. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1210 – 1211.
64. Borrego L, Ruiz-Rodríguez R, Ortiz J et al. Vulvar Lichen planus treated with topical cyclosporine. *Arch Dermatol* 1993; 129: 794.
65. Kumar B. Dapsone in Lichen Planus. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 334.
66. Hodak E, Yosipovitch G, David M et al. Low-dose low-molecular-weight-heparin (enoxaparin) is beneficial in lichen planus: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:564 – 568.
67. Stefanidou M, Ioannidov D, Panayiotides J et al. Low molecular weight heparin; a novel alternative therapeutic approach for Lichen Planus. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1040 – 1045.
68. Verma K, Sirka C, Khaiton B. Generalized Severe Lichen Planus Treated with azathioprine. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 493.
69. Sun A, Chiang C, Chiou P et al. Immunomodulation by Levamisole in Patients with Recurrent Aphthous ulcers or Oral Lichen Planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 172 – 177.
70. Vente C, Reich K, Rupprecht R et al. Erosive Mucosal Lichen Planus: Response to Topical Treatment with Tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999; 140: 338 – 342.
71. Paslin D. Sustained Remission of Generalized Lichen Planus Induced by Cyclophosphamide. *Arch Dermatol* 1985; 121: 236 – 239.
72. Shenefelt P. Hypnosis in Dermatology. *Arch Dermatol* 2000; 136: 393 – 399.

73. Vázquez H, Arenas R. Talidomida en Dermatología. *Dermatol Rev Mex* 1998; 42: 250 – 261.
74. Radomsky C. Thalidomide. *Dermatol Clin* 2001; 19: 19.
75. Tseng S, Pak G, Washenik K et al. Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 969 –79.
76. Bernal J, Duran M, Londoño F et al. Cellular Immune Effects of Thalidomide en Actinic Prurigo. *Int J Dermatol* 1992; 31: 599 –600.
77. Lovell C, Hawk J, Calnan C et al. Thalidomide in actinic prurigo. *Br J Dermatol* 1983; 108: 467 – 471.
78. Knop J, Bonsmann G, Happle R et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1983; 108: 461 – 466.
79. Van der Broek. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide. *Arch Dermatol* 1980; 116: 571 – 572.
80. Bauer K, Dixon S, Figg W. Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation wich is species-dependent. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1827 –1834.
81. Stirling D, Sherman M, Strauss S. Thalidomide. A surprising recovery. *J Am Pharm Assoc* 1997; 3: 306 – 313.
82. Moroes M, Rosso G. Thalidomide and its dermatologic uses. *Am J Med Sci* 2001; 321: 321 – 326.

83. Carlesimo M, Giastini S, Rossi A et al. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 866 – 869.
84. Naafs B, Faber R. Thalidomide Therapy. An open trial. *Int J Dermatol* 1985; 24: 131 – 134.
85. Fivenson D. Nonsteroidal treatment of autoimmune skin diseases. *Dermatol Clin* 1997; 15: 695 – 703.
86. Smith H. Roberts Syndrome. *Genet Couns* 1999; 10: 157 – 161.
87. Ochonisky S, Verroust J, Bastuji S et al. Thalidomide neuropathy incidence and clinicoelectrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130: 66 – 69.
88. Aronsosn I, Yu R, West D et al. Thalidomide-induced peripheral neuropathy. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1966 – 1970.
89. Clemmensen O, Zander P, Andersen K. Thalidomide neurotoxicity. *Arch Dermatol* 1984; 120: 338 – 341.
90. Carretero G, De la Rosa P, Rúa I et al. Thalidomide induced toxic pustuloderma. Case report. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 587 – 588.
91. Bez C, Lodi G, Sordella A et al. Oral Lichenoid lesions after thalidomide treatment. *Dermatology* 1999; 199: 195.
92. Boyd A. New and emerging therapies for lichenoid dermatoses. *Dermatol Clin* 2000; 18: 21 - 30.
93. Camisa C, Levin J. Effective treatment of oral erosive lichen planus with thalidomide. *Arch Dermatol* 2000; 136:

94. Pérez A, Weiss E, Piquero M et al. Generalized lichen planus with erosive lesions of the penis, treated with thalidomide. Report of a case and review of the literature. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1987; 15: 321 – 326.
95. Dereure O, Basset N, Guilhou J. Erosive lichen planus: dramatic response to thalidomide. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1392 – 1393.