

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Erupción liquenoide asociada al uso de alirocumab, presentación de un caso



Alirocumab-Associated Lichenoid Reaction: A Case Report

Sr. Director,

Una erupción liquenoide (EL) plantea un verdadero desafío diagnóstico por su parecido clínico e histológico al liquen plano. Los inductores son variados, siendo frecuentes los fármacos (ELIF), en particular en una época caracterizada por la irrupción de los tratamientos biológicos o dirigidos. Presentamos el caso de una erupción liquenoide inducida por alirocumab, un inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9) usado como tratamiento para dislipidemia, fármaco raramente asociado a reacciones adversas cutáneas locales y excepcionalmente a urticaria o vasculitis.

Una mujer de 61 años con antecedente de dislipidemia mixta e intolerancia a estatinas, en tratamiento con alirocumab subcutáneo hace 18 meses; consultó por una erupción muy pruriginosa en extremidades de 2 meses de evolución. En la exploración encontramos en piernas y antebrazos, pápulas poligonales eritemato-violáceas y brillantes de hasta 1 cm con estrías de Wickham (fig. 1). No presentó lesiones en mucosas.

La analítica sanguínea mostró triglicéridos de 358 mg/dl (< 150) y LDL de 215 mg/dl (< 130). El resto del estudio incluyendo hemograma, bioquímica, autoanticuerpos resultó normal y negativo para virus hepatotropos. El estudio dermatopatológico evidenció dermatitis de interfase liquenoide, algunos queratinocitos necróticos y degeneración vacuolar de la basal (fig. 2). Con todos estos datos se llegó al diagnóstico de ELIF asociada a alirocumab.

Se realizó tratamiento sistémico con prednisona durante 15 días asociando betametasona tópica, sin suspender alirocumab, logrando remisión completa a las 3 semanas, mantenida durante 14 meses de seguimiento.

Alirocumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 contra la PCSK-9, que inhibe su unión al receptor de LDL, aumentando así el número de receptores disponibles para eliminar LDL y reduciendo sus niveles plasmáticos¹. Está autorizado su uso por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para



Figura 1 Imagen clínica. Múltiples pápulas poligonales eritemato-violáceas y brillantes de hasta 1 cm en antebrazos.

hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta como complemento a la dieta mediante inyecciones subcutáneas. Recientemente se ha propuesto la existencia de una correlación entre niveles de expresión cutánea/sérica de PCSK-9, riesgo cardiovascular y gravedad en enfermedades como psoriasis y lupus, transformándola en una potencial diana terapéutica². Se han reportado efectos adversos como eritema o dolor en el sitio de punción y excepcionalmente ecema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad^{1,3}.

Las ELIF son reacciones cutáneas que aparecen generalmente semanas o meses después del inicio de un tratamiento. Existe incertidumbre sobre su fisiopatología. Clínica e histopatológicamente son prácticamente idénticas al liquen plano, por lo que para su diagnóstico es primordial la asociación de una anamnesis sugestiva —con relación temporal plausible—, examen físico, histología y evolución compatibles⁴. Algunos aspectos de este caso que apoyan el diagnóstico de una ELIF es el respeto de mucosas, la distribución simétrica en áreas fotoexpuestas, y la hiperpigmentación residual⁵.

La lista de fármacos —y vacunas— asociadas a ELIF es larga e independiente de su vía de administración, incluye enalapril, amlodipino, betabloqueantes, diuréticos, anti-maláricos, imatinib, AINE e inmunoglobulinas, siendo de particular interés la existencia de casos asociados a simvastatina y a fármacos de origen biológico como infliximab,

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.11.022>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

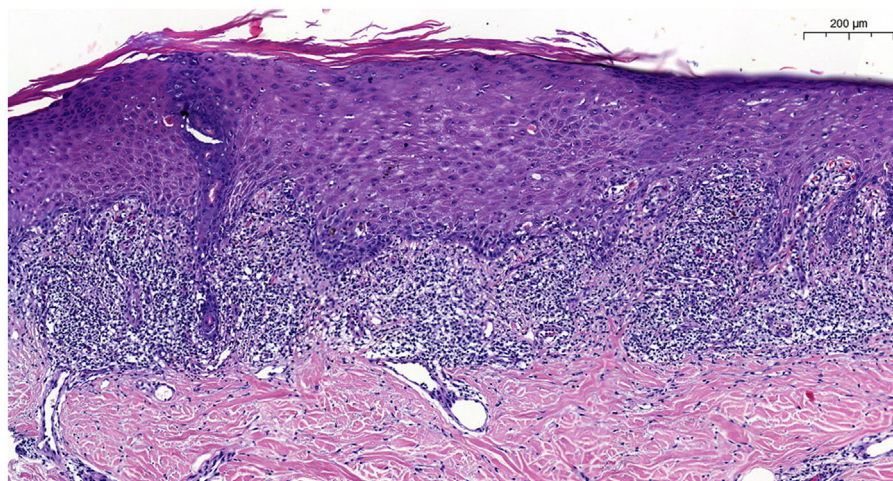


Figura 2 Imagen anatomopatológica. Tinción hematoxilina-eosina, 9,6×. Paraqueratosis focal, dermatitis liquenoide en banda de predominio linfocitario, queratinocitos apoptóticos (cuerpos de Civatte) e imágenes de incontinencia pigmentaria. Ligera degeneración vacuolar de la interfase.

etanercept, pembrolizumab y nivolumab^{6,7}. Una búsqueda en las bases de datos de Medline, Cochrane y Epistemonikos con las palabras clave alirocumab y erupción liquenoide o liquen plano en idiomas inglés y español no mostró casos previos publicados.

Hemos utilizado como herramienta la escala de probabilidad de Naranjo, que evalúa la probabilidad de que exista asociación entre una reacción adversa y un fármaco⁸, y que mostró una «probable» asociación entre alirocumab y la ELIF.

La heterogeneidad entre los distintos grupos farmacológicos descritos, dosis y vías de administración de los posibles desencadenantes de ELIF, hacen sospechar reacciones adversas idiosincráticas, probablemente inmunomediadas, que explicarían la respuesta consistente a corticoterapia tanto en este como en otros casos⁹.

En conclusión, presentamos un caso de erupción liquenoide probablemente asociada al uso de alirocumab, asociación no descrita hasta ahora.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charng MJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:131–42, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.027>
- Garshick MS, Baumer Y, Dey AK, Grattan R, Ng Q, Teague HL, et al. Characterization of PCSK9 in the blood and skin of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2021;141:308–15, <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.05.115>
- Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Bolognese M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal

antibody to Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolemia (MENDEL): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2012;380:1995–2006, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61771-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61771-1)

- Serrano-Sánchez P, Bagán JV, Jiménez-Soriano Y, Sarrión G. Drug-induced oral lichenoid reactions. A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2010;2:e71–5, <https://doi.org/10.4317/jced.2.e71>
- Sidikov A, Zaslavsky D, Sadykov A, Megna M, Garcia T, Aristizabal M, et al. The new differential diagnostic test for the lichenoid drug eruption. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13784, <https://doi.org/10.1111/dth.13784>
- Fernández-Torres R, Almagro M, del Pozo J, Robles O, Martínez-González C, Mazaira M, et al. Erupción liquenoide inducida por olanzapina. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:221–4, [https://doi.org/10.1016/s0001-7310\(08\)74660-x](https://doi.org/10.1016/s0001-7310(08)74660-x)
- Ghiam N, Ojong O, Vasile G, Romanelli P, Kerdel F. Lichenoid drug eruption after treatment with ixekizumab for plaque psoriasis. *Dermatol Online J*. 2020;15:26, <https://doi.org/10.5070/D32612051366>
- Naranjo C, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther*. 1981;30:239–45, <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
- Tziotziou C, Lee JYW, Brier T, Saito R, Hsu CK, Bhargava K, et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2018;79:789–804, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.010>

R. Román Cheuque*, I. Navarro-Navarro, D. Jiménez-Gallo y M. Linares Barrios

Unidad de Gestión Clínica de Dermatología y Venereología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rroman.med@gmail.com
(R. Román Cheuque).