

Reacción liquenoide tras la administración de Clopidogrel, un nuevo antiagregante plaquetario

Begoña Guijarro Guijarro (1), Antonio F. López Sánchez (2)

(1) Odontóloga. Especialista Universitaria en Medicina Oral.

(2) Profesor Asociado Dpt. de Odontología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid. CEES.

Correspondencia:

Dra. Begoña Guijarro Guijarro

Entre Arroyos, 92 4º A

28030 Madrid

Tfn: (91)439944

Recibido: 30-6-2001 Aceptado: 12-10-2002

Guijarro-Guijarro B, López-Sánchez AF. Reacción liquenoide tras la administración de Clopidogrel, un nuevo antiagregante plaquetario. Med Oral 2003;8:33-37
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 71 años de edad que presentó un cuadro agudo de liquen plano erosivo aparecido a la semana de comenzar tratamiento con un nuevo antiagregante plaquetario, Clopidogrel (Plavix®), como prevención de trombosis cerebral. La paciente presentaba lesiones erosivas en ambas mucosas yugales y bordes laterales de la lengua acompañadas de dolor intenso. El diagnóstico clínico de liquen plano erosivo provocado por la toma de Clopidogrel, fue confirmado mediante biopsia y estudio histopatológico. Se decidió sustituir el Clopidogrel por AAS, que era el antiagregante plaquetario que tomaba previamente, y se prescribió tratamiento con acetónido de triamcinolona al 0,1 % en orabase que tuvo que ser complementado con corticoides sistémicos, consiguiendo así la desaparición de las lesiones erosivas y la sintomatología dolorosa, aunque permanecieron las lesiones reticulares asintomáticas típicas del liquen plano.

Palabras claves: *Reacción liquenoide, Clopidogrel.*

INTRODUCCION

El liquen plano es una dermatosis inflamatoria que puede afectar a la piel, uñas, cuero cabelludo y mucosas y que presenta un curso de evolución crónica. En la mucosa oral se presenta como retículas blanquecinas,

ocasionalmente acompañadas de erosiones y úlceras muy dolorosas.

La etiología del LP es desconocida aunque se han sugerido como posibles causantes, factores genéticos, infecciosos, inmunológicos, neurológicos y psicológicos.

Ciertos fármacos son también capaces de originar lesiones clínicas e histológicamente indistinguibles de las que aparecen en el liquen plano oral idiopático llamadas reacciones liquenoides; ni siquiera examinando el infiltrado eosinófilo perivascular se han podido establecer las diferencias. La única diferencia estriba en que desaparecen al retirar el fármaco causante. Estos fármacos actúan como simples desencadenantes en personas con predisposición a desarrollar el liquen plano, por lo que en la mayoría de los casos se produce una reactivación de un liquen plano oral preexistente y asintomático hasta ese momento.

Entre los fármacos implicados como desencadenantes de la aparición de reacciones liquenoides se encuentran los que aparecen en la Tabla 1 (1-5).

El clopidogrel es un nuevo antiagregante plaquetario relacionado químicamente con la ticlopidina y su diferencia con el Ácido Acetil Salicílico (AAS) es que no tiene acción sobre la ciclooxigenasa. Su uso está indicado en la prevención secundaria de eventos ateroscleróticos en pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática definida por infarto cere-

bral isquémico, infarto de miocardio y arteriopatía periférica establecida (6-10). Se utiliza a dosis de 75 mg/día, vía oral (6).

Comparándolo con AAS, que es el antiagregante plaquetario más utilizado, se obtuvieron mejores resultados en pacientes con arteriopatía periférica (6,11) y comparándolo con la ticlopidina tiene mayor actividad que ésta en casos de trombosis (6).

En la literatura no aparece ninguna referencia con respecto a la aparición de una reacción liquenoide producida por un antiagregante plaquetario.

CASO CLINICO

Paciente de 71 años de edad con una historia médica desde hace dos años de infarto cerebral, hipertensión arterial, hiperlipemia y depresión, en tratamiento con Mianserina (antidepresivo de elección en casos de patología cardíaca y en ancianos) (12), Felodipino (hipotensor antagonista del calcio) y Tromalyt® (Ácido acetilsalicílico como prevención de trombosis cerebral).

Cinco años antes se había descubierto la presencia de lesiones blanquecinas en ambas mucosas yugales, completamente asintomáticas, compatibles con un LP reticular. Dada la ausencia de sintomatología y ante la negativa de la paciente, no se realizó biopsia, ni se instauró tratamiento alguno. Las lesiones permanecían de aspecto similar en dos revisiones posteriores.

El médico especialista que le trataba por su infarto cerebral decidió cambiar el AAS (Tromalyt®) por Clopidogrel (Plavix®), un antiagregante plaquetario de reciente aparición, a dosis de 75 mg/día (1 comprimido).

A la semana de comenzar el tratamiento con Clopidogrel, la paciente presentó un cuadro de dolor intenso en la cavidad oral que llegaba incluso a dificultar la alimentación. A la exploración intraoral se apreciaban múltiples lesiones erosivas en ambas mucosas yugales y bordes laterales de la lengua (Figs 1 y 2).

Ante la sospecha de una reacción liquenoide debida a la administración de Clopidogrel, se realizó biopsia que confirmó el diagnóstico clínico al presentar las características típicas del LP, hiperqueratosis, degeneración hidrópica de la capa basal e infiltrado dérmico yuxtaepitelial (sobre todo de linfocitos T).

Su médico de atención primaria suspendió el tratamiento con Clopidogrel reanudando de nuevo la toma de Tromalyt® (300 mg/día). Para las lesiones orales se instauró acetónido de triamcinolona al 0,1 % en orabase 30 mg/día en una sola dosis matutina durante 10 días



Fig. 1. Lesiones erosivas en mucosa yugal.

Fig. 1. Erosive lesions affecting the jugal mucosa.



Fig. 2. Lesiones erosivas en borde lateral de la lengua.

Fig. 2. Erosive lesions affecting the lateral margins of the tongue.

FÁRMACOS QUE PRODUCEN REACCIONES LIQUENOIDES

AINES: salicilatos, indometacina, fenclofenac, isoxicam, piroxicam.

Antibióticos y quimioterápicos: penicilina, tetraciclina, estreptomicina, pirazinamida, sulfadoxina, ketoconazol, pirimetamina, demeclociclina.

Antihipertensivos: metildopa, labetalol, propanolol, captopril.

Benzodiazepinas: lorazepam.

Antimaniacos: sales de litio.

Antirreumáticos: sales de oro.

Antiulcerosos: bismuto.

Antiepilépticos: carbamazepina.

Antamalgáricos: cloroquina, quinacrina.

Tabla 1. Fármacos que producen reacciones liquenoides

aplicado sobre las lesiones erosivas 3 veces al día durante 2 semanas, al final de las cuales se había producido cierta mejoría, pero todavía permanecían las lesiones erosivas y la sintomatología aunque en menor grado, por lo que se añadieron corticoides de forma sistémica utilizando Deflazacor (Zamene®) a dosis de y 15 mg/día durante la semana siguiente. En la revisión posterior a la instauración de los corticoides sistémicos habían desaparecido las lesiones erosivas y la sintomatología, persistiendo las lesiones reticulares (Fig. 3).



Fig. 3. Aspecto de la mucosa yugal tras el tratamiento.
Fig. 3. *Appearance of the buccal mucosa after treatment.*

DISCUSION

El LP es una enfermedad de origen desconocido, sobre la que se han postulado muchas teorías sobre su etiopatogenia pero ninguna se ha podido demostrar hasta ahora.

Según Bagán (13) se puede considerar a ciertos fármacos como factores desencadenantes de las lesiones en personas con predisposición a desarrollar LP, por lo que en muchos casos ya existiría un LP reticular asintomático que se agravaría con lesiones erosivas al tomar el fármaco, como ocurre en el caso que se presenta en el que el LP ya existía previamente y por tanto las lesiones reticulares permanecieron después del tratamiento con corticoides.

Solamente algunos de los fármacos que aparecen en la Tabla 1 describen en sus prospectos la posibilidad de producir como efecto secundario una reacción liquenoide como es el caso del Captoprilo (antihipertensivo), la Quinacrina (antimalárico) y la Penicilamina (quelante) (12).

Las lesiones de LP causadas por la administración de

fármacos son clínica e histológicamente indistinguibles de las que aparecen en un LP de etiología desconocida. Las lesiones suelen desaparecer al retirar el fármaco causante (1), pero en algunos casos se instaura tratamiento generalmente con corticoides tópicos o sistémicos, dependiendo de la severidad del caso, para acelerar la desaparición de las lesiones y la sintomatología dolorosa, como ocurre en este caso. En la literatura aparecen varios casos publicados de LP desencadenado por distintos grupos de fármacos como se refleja en la Tabla 1, pero no hay ningún caso desencadenado por un antiagregante plaquetario.

ENGLISH

Lichenoid reaction caused by Clopidogrel, A new antiplatelet drug

GUIJARRO-GUIJARRO B, LÓPEZ-SÁNCHEZ AF. LICHENOID REACTION CAUSED BY CLOPIDOGREL, A NEW ANTIPLATELET DRUG
MED ORAL 2003;8:33-37

SUMMARY

The case is described of a 71-year-old woman presenting with acute erosive lichen planus. The lesions appeared one week after starting treatment with clopidogrel (Plavix®), a new antiplatelet drug, for the prevention of cerebral thrombosis. The patient presented erosive lesions on both jugal mucosal surfaces and the lateral sides of the tongue, associated with intense pain. The clinical diagnosis of erosive lichen planus induced by clopidogrel was confirmed by histological biopsy evaluation. Clopidogrel was replaced by aspirin, which was the antiplatelet drug previously used by the patient, and 0.1% triamcinolone acetonide in orabase was prescribed in combination with systemic corticoids. The erosive lesions and pain disappeared as a result, though asymptomatic reticular lesions typical of lichen planus persisted.

Key words: Lichenoid reaction, Clopidogrel.

INTRODUCTION

Lichen planus (LP) is a chronic inflammatory dermatosis that can affect the skin, nails, scalp and mucosal membranes. LP of the oral mucosa manifests as whitish reticular lesions, occasionally accompanied by very painful erosions and ulcerations. The etiology of the disease is not clear, though a number of factors have been implicated, including genetic,

infectious, immunological, neurological and psychological factors.

A number of drugs are also able to induce lesions (referred to as lichenoid reactions) which are clinically and histologically indistinguishable from idiopathic oral LP. Not even an evaluation of the perivascular eosinophil infiltrate allows the identification of differences between the two conditions. The only distinction is that lichenoid reactions disappear after withdrawing the culprit drug. In this context, such medication acts as a simple triggering factor in individuals predisposed to developing LP. In effect, most cases involve the reactivation of pre-existing and asymptomatic oral LP as a consequence of drug administration.

The drugs identified as possible inducers of lichenoid reactions are reflected in Table 1 (1-5). In this context, clopidogrel is a novel antiplatelet agent chemically related to ticlopidine. It is differentiated from aspirin (acetylsalicylic acid, ASA) in that it exerts no action upon the enzyme cyclooxygenase. Clopidogrel is indicated for the secondary prevention of arteriosclerotic events in patients with a history of symptomatic arteriosclerosis defined by ischemic cerebral infarction, myocardial infarction and established peripheral arteriopathy (6-10). The recommended dose is 75 mg/day via the oral route (6).

Compared with aspirin, which remains the most widely used antiplatelet drug, clopidogrel is seen to afford improved results in patients with peripheral arteriopathy (6,11), while compared with ticlopidine it offers superior antithrombotic performance (6).

A review of the literature has yielded no references to lichenoid reactions induced by antiplatelet mediation. The present study describes the case of a woman with acute erosive lichen planus induced by clopidogrel.

CLINICAL CASE

A 71-year-old woman presented with a two-year history of cerebral infarction, arterial hypertension, hyperlipidemia and depression, treated with mianserin (the antidepressant of choice in cases of heart disease in the elderly)(12), felodipine (a calcium antagonist antihypertensive drug) and Tromalyt® (ASA for the prevention of cerebral thrombosis).

Five years previously she had presented asymptomatic whitish lesions on both jugal mucosal surfaces, compatible with reticular LP. Considering the absence of symptoms and patient refusal, no biopsy was performed and no treatment of any kind was provided. The lesions presented the same aspect at two subsequent follow-up evaluations.

The specialist treating the patient for her cerebral infarction decided to replace ASA (Tromalyt®) with clopidogrel (Plavix®), a novel antiplatelet agent, at a dose of 75 mg/day (a single tablet). One week after starting treatment with clopidogrel, the patient developed intense pain in the oral cavity that made eating difficult. Intraoral examination revealed the presence of multiple erosive lesions affecting both jugal mucosae and the lateral margins of the tongue (Figures 1 and 2). With the suspected diagnosis of a lichenoid reaction induced by

clopidogrel, a biopsy was obtained, confirming the clinical suspicion. In effect, the histological study revealed the typical characteristics of LP, with hyperkeratosis, hydropic degeneration of the basal layer and the presence of a juxtaepithelial dermal infiltrate (especially T lymphocytes). The primary care physician decided to suspend clopidogrel, with the reintroduction of Tromalyt® (300 mg/day). The oral lesions were in turn treated with 0.1% triamcinolone acetonide in orabase applied to the erosive lesions three times a day for two weeks. After this period of treatment, the lesions were seen to have improved, though erosive lesions and less pronounced symptoms persisted. As a result, systemic corticoids were added in the form of deflazacort (Zamene®) 30 mg/day in a single morning dose for 10 days, and 15 mg/day during the subsequent week. At follow-up after the introduction of systemic corticoid treatment, the erosive lesions and symptoms were seen to have disappeared, though reticular lesions persisted (Figure 3).

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs): salicylates, indometacin, fenclofenac, isoxicam, piroxicam
Antibiotics and chemotherapeutic agents: penicillin, tetracycline, streptomycin, pyrazinamide, sulfadoxin, ketoconazole, pyrimethamine, demeclocycline
Antihypertensive agents: methyldopa, labetalol, propranolol, captopril
Benzodiazepines: lorazepam
Antimaniac drugs: lithium salts
Antirheumatic agents: gold salts
Antiulcer medication: bismuth
Antiepileptic agents: carbamazepine
Antimalarials: chloroquine, quinacrine
Antidiabetic agents: chlorpropamide, tolbutamide

Table 1. Drugs capable of inducing lichenoid reactions.

DISCUSSION

The etiology of lichen planus (LP) remains unclear, despite the proposal of many different pathogenic theories. According to Bagán (13), certain drugs may be considered to act as triggering factors of LP lesions in patients susceptible to developing the disease – thereby accounting for the fact that many affected individuals present a history of prior LP in which the culprit medication induces the development of symptomatic erosive LP lesions. This was the situation in our case, where LP had already been identified before the introduction of clopidogrel, and continued to manifest in reticular form after corticoid treatment.

Only some of the drugs cited in Table 1 mention the possibility of lichenoid reactions as a side effect in their corresponding informative leaflets or inserts, e.g., captopril (an antihypertensive agent), quinacrine (an antimalarial), or penicillamine (a chelating agent)(12).

The LP lesions induced by drugs are clinically and histologically indistinguishable from idiopathic LP (i.e., of unknown origin). The lesions usually disappear on withdrawing the suspect drug (1), though in some cases topical or systemic corticotherapy is started, depending on the severity of the case, to accelerate resolution of the lesions and pain (as in our patient). The literature describes a number of cases of LP induced by different drug groups, as indicated in Table 1, though no case has been reported to date of lichenoid reactions induced by antiplatelet drugs.

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Bullón-Fernández P, Velasco-Ortega E. Odontostomatología Geriátrica. Madrid: IM&C; 1996.p.285-6.
2. Wood NK, Goaz PW. Differential diagnosis of oral and maxillofacial lesions. Missouri: Mosby-Year Book; 1997.p.77.
3. Crowson AN, Magro CM. Lichenoid and subacute cutaneous lupus erythematosus-like dermatitis associated with antihistamine therapy. J Cutan Pathol 1999;26:95-9.
4. Menni S, Barbareschi M, Fargetti G, Hendrickx I. Lichenoid eruptions of the mouth mucosa induced by lithium carbonate. Two cases. Ann Dermatol Venereol 1995;122:91-3.
5. Roger D, Rolle F, Labrousse F, Brosset A, Bonnetblanc JM. Simvastatin induced lichenoid drug eruption. Clin Exp Dermatol 1994;19:88-9.
6. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39.
7. Herbert JM, Frechel D, Vallee E. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. Cardiovasc Drug Rev 1993;11:180-98.
8. Herbert JM, Tissinier A, Defreyn G, Maffrand Arterioscler Thromb 1993;13:1171-9.
9. Kereiakes DJ. Oral blockade of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor: fact or fancy? Am Heart J 1999;138:39-46.
10. Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. Drugs 1997;54:745-51.
11. Zusman RM, Chesebro JH, Comerota A. Antiplatelet therapy in the prevention of ischemic vascular events: literature review and evidence-based guidelines for drug selection. Clin Cardiol 1999;22:559-73.
12. Villa LF. Medimecum. Madrid: Adis International; 1999. p.193,514, 540,626.
13. Bagán JV. Liqueo Plano Oral. En: El manual de Odontología. Echevarría JJ, Cuenca E, eds. Barcelona: Masson; 1995.p.114-9