



***Lichen planus* lineare in un paziente in terapia con anakinra**

Alessandra Cerica¹, Vincenzo Barbaccia¹, Francesca Bertoldo¹, Laura Obici², Olga Ciocca¹

¹Clinica Dermatologica e ²Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Lichen planus lineare in un paziente in terapia con anakinra

Il *lichen planus* è una dermatite autoimmune dall'etiologia ancora sconosciuta, caratterizzata dalla comparsa di un'eruzione papulosa monomorfa. Raramente, le lesioni di *lichen planus* possono presentarsi con disposizione dermatomera lungo le linee di Blaschko. Si descrive il caso di un uomo di 39 anni affetto da amiloidosi AA secondaria a Sindrome di Muckle-Wells, che ha sviluppato *lichen planus* lineare in corso di terapia con anakinra. Tale farmaco è un antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1, citochina che svolge un ruolo importante nei processi infiammatori cutanei, incluso il *lichen planus*. Nella patogenesi del *lichen planus* lineare potrebbe essere coinvolto un clone di cellule aberranti originatosi per una mutazione postzigotica, e caratterizzato da una abnorme risposta ai trigger infiammatori esogeni e/o endogeni.

Development of linear lichen planus during immunosuppressive therapy with anakinra

Lichen planus is an autoimmune dermatitis of unknown origin, characterized by a monomorphous papular eruption. Papules are occasionally arranged in dermatomeric distribution following Blaschko lines. A 39 years old man affected by AA amyloidosis secondary to Muckle-Wells syndrome developed linear *lichen planus* during anakinra treatment. Anakinra is a recombinant biosynthetic IL-1 receptor antagonist. Interleukin 1 is a key cytokine in skin inflammatory process, including *lichen planus*. It has been hypothesized that the linear distribution of *lichen planus* could be due to abnormal sensitivity to endogenous and exogenous triggers of an aberrant clone, originated by post-zygotic mutation.

Introduzione

Il *lichen planus* è una comune dermatite papulosa a patogenesi autoimmune cellulo-mediata, caratterizzata dalla comparsa di papule monomorfe di colore rosa-rosso, isolate o confluenti a formare placche più estese. Le lesioni sono spesso accompagnate da prurito, talora molto intenso.

Il *lichen planus* lineare, o lichen lineare è una rara forma di *lichen planus*, descritto per la prima volta nel 1941 da Senear e Caro [1]. Colpisce soprattutto i bambini, ma può manifestarsi anche nell'età adulta, con una leggera predominanza nel sesso femminile. Il *lichen* lineare è caratterizzato dalla comparsa delle tipiche papule del *lichen planus* ma disposte secondo le linee di Blaschko, ovvero le

linee di migrazione delle cellule embrionarie proliferanti in direzione anterolaterale a partire dalla cresta neurale. Le lesioni sono perlopiù unilaterali e solo eccezionalmente bilaterali, e si localizzano preferenzialmente agli arti superiori (48%), al tronco (33%) e agli arti inferiori (19%) [2]. È anche possibile un coinvolgimento ungueale, perlopiù con quadri di onicodistrofia e comparsa di strie longitudinali, meno frequentemente coilonichia, onicolisi distale o arresto della crescita. Le alterazioni ungueali possono precedere anche di molti mesi le lesioni cutanee e rispetto a quest'ultime solitamente richiedono tempi maggiori per la risoluzione. La malattia è autolimitante, con risoluzione spontanea in media nell'arco di nove mesi, talvolta con esiti ipo- o iperpigmentari postinfiammatori.

Istologicamente le lesioni sono indistinguibili da quelle del *lichen planus* comune, con una dermatite spongiosa lichenoidale, caratterizzata da acantosi e lieve spongiosi con esocitosi di cellule infiammatorie. L'infiltrato infiammatorio è linfocitocitario e si localizza in banda nel derma papillare e reticolare, con possibile interessamento dei follicoli e delle ghiandole eccrine.

Per la sua tendenza alla risoluzione spontanea e la presenza di lesioni solo su un'area limitata, il *lichen planus* lineare non richiede una terapia specifica. Risultano tuttavia utili la terapia antistaminica sistemica per il controllo del prurito, se presente, e la terapia topica con corticosteroidi, in grado di accelerare il processo di risoluzione spontanea e di ridurre la sintomatologia.

Caso clinico

È stato osservato presso la Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia un uomo di 39 anni di razza caucasica che lamentava lesioni pruriginose al braccio sinistro presenti da quasi un anno. Il paziente era affetto da Sindrome di Muckle-Wells con mutazione Asp280Asn nell'esone 3 del gene CIAS1, che gli aveva causato sin dal primo anno di vita ricorrenti episodi febbrili associati ad artralgie, dolore addominale, linfadenomegalie laterocervicali e talora dolore toracico a carattere puntorio. Riferiva inoltre episodi ricorrenti di orticaria dall'età di 20 anni. Il paziente era in cura con anakinra dal settembre 2007 per Amiloidosi AA secondaria a Sindrome di Muckle-Wells, esordita con proteinuria, per la quale era seguito presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. La terapia con anakinra era risultata efficace, con miglioramento del quadro renale e controllo delle manifestazioni infiammatorie della Sindrome di Muckle-Wells.

Il paziente era stato inviato alla Clinica Dermatologica dal Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche ad agosto 2010, per presenza lesioni cutanee pruriginose al braccio sinistro insorte a novembre 2009, nello stesso periodo di un episodio di influenza da virus H1N1.

Al momento della visita il paziente presentava papule lichenoidi eritemato-violacee focalmente desquamanti ad arrangement dermatomero lineare in regione lombare sinistra e lungo l'intero arto superiore sn, dalla regione latero dorsale sinistra, lungo la spalla, il braccio e l'avambraccio fino all'eminanza tenar della mano. Al cavo orale erano presenti strie biancastre sulla mucosa interna di entrambe le guance.

Nel sospetto clinico di *lichen planus* con aspetti lineari il paziente è stato sottoposto a biopsia cutanea in anestesia locale per esame istologico, che ha confermato la presenza di alterazioni compatibili con *lichen planus*. In considerazione della persistenza delle lesioni e dei sintomi ad esse associati il paziente è stato sottoposto a terapia topica con corticosteroidi e terapia antistaminica sistemica per la sintomatologia pruriginosa associata, con rapido miglioramento. Al successivo controllo (settembre 2010) le lesioni cutanee erano in risoluzione pressoché completa, ma persistevano esiti ipocromici e desquamanti con focale lichenificazione.

Discussione

Il *lichen planus* lineare è una rara forma di *lichen planus*, la cui patogenesi risulta ancora non del tutto chiarita. L'immunità cellulo-mediata gioca sicuramente un ruolo fondamentale, essendo implicati sia i linfociti CD4+ che CD8+. Questi ultimi, attivati dalla presentazione di antigeni non noti, attivano l'apoptosi dei cheratinociti con cui vengono in contatto. L'attivazione dei linfociti causa inoltre il rilascio di mediatori solubili come interleuchine, IFN γ , TNF α e TGF β 1.

La distribuzione delle lesioni lungo le linee di Blaschko è sicuramente il segno di un momento patogenetico caratteristico di questa rara forma di *lichen*. Alcuni Autori hanno ipotizzato la presenza di una mutazione postzigotica che crea un clone cellulare, verosimilmente cheratinocitario, aberrante. Tali cellule, morfologicamente indistinguibili da tutte le altre in condizioni normali, se ne differenzierebbero solo in presenza di un trigger esterno o interno ignoto, che le indurrebbe ad esprimere un nuovo antigene di membrana [2-3]. Solo in pochi casi è stato possibile identificare l'evento scatenante (traumi cutanei, ustioni, DIC o vaccinazioni con BCG [4]), tuttavia l'andamento stagionale osservato da alcuni Autori [5-6] potrebbe indicare il possibile ruolo anche di *trigger* di natura infettiva, verosimilmente virale, come l'influenza.

Nel caso qui descritto il paziente era affetto da Sindrome di Muckle-Wells, rara malattia a carattere autosomico dominante appartenente al gruppo delle febbri periodiche ereditarie, caratterizzata da episodi ricorrenti ed autolimitanti di febbre, artralgia, dolori addominali, orticaria e congiuntivite. Alla base di tale patologia c'è una mutazione del gene CIAS1 (o NLRP3), codificante per la criopirina, proteina coinvolta nell'attivazione dell'IL-1, con conseguente iper-stimolazione di tale via di attivazione dell'infiammazione [7-8].

Il paziente era in terapia con anakinra (Kineret[®]), forma di sintesi dell'antagonista del recettore per l'IL-1 (IL-1Ra) prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante. Anakinra agisce legandosi con meccanismo competitivo al recettore per l'IL-1, neutralizzando quindi la sua attività biologica. Le principali indicazioni terapeutiche di questo farmaco sono il trattamento dell'artrite reumatoide (in associazione al methotrexate in pazienti scarsamente responsivi al solo methotrexate [9]) e il trattamento dell'amiloidosi AA secondaria a febbri periodiche ereditarie resistenti alla colchicina [10-11], come nel caso del nostro paziente.

In condizioni fisiologiche i cheratinociti sono i principali produttori a livello cutaneo di IL-1 e IL-1Ra e solitamente sulla loro superficie esprimono un basso numero di IL-1R; in condizioni normali esiste un equilibrio dinamico tra produzione di sostanze pro-infiammatorie, anti-infiammatorie e relativi recettori. In corso di *lichen planus*, l'IFN γ stimola la produzione di IL-1 e l'espressione di IL-1R sulla superficie cellulare. Una possibile ipotesi sulla patogenesi del *lichen planus* nel caso qui descritto è che il virus H1N1 potrebbe aver agito da trigger esterno, attivando i linfociti CD4+ e CD8+ con conseguente rilascio di mediatori solubili come IFN γ e successivo aumento di espressione sia del gene per il recettore per IL-1 che del gene per l'IL-1 stessa. Tale effetto avrebbe potuto essere accentuato nel clone aberrante, qualora il virus lo avesse attivato inducendo l'espressione di un nuovo antigene di membrana come il recettore per l'IFN γ o per IL-1. Tale sovra stimolazione avrebbe potuto indurre l'insorgenza del *lichen*.

Un'altra ipotesi possibile è che i cheratinociti aberranti attivati possano essere meno sensibili all'azione dell'anakinra, forse per l'espressione di un IL-1R mutato, con minor affinità per l'antagonista dell'IL-1 o con maggior affinità per l'IL-1 stessa. È anche possibile che le cellule del clone aberrante possano esprimere recettori che le rendano suscettibili all'attivazione mediata da virus H1N1.

Sono stati descritti da alcuni Autori dei polimorfismi del gene codificante per IL-1Ra (IL-1RN) coinvolti in diverse patologie cutanee a carattere infiammatorio cronico come psoriasi, alopecia areata, LES e *lichen sclerosus*. In particolare, riguardo ai soggetti affetti da *lichen sclerosus* è stata documentata una maggior frequenza dell'allele 2 del gene IL-1RN, che può quindi essere considerato

un marker genetico di estensione e gravità di malattia: secondo gli Autori infatti le sequenze ripetute potrebbero contenere siti di legame per fattori di trascrizione, spiegando in questo modo la presenza di un quadro clinico di maggior entità nei pazienti portatori di tale polimorfismo [12].

Questi dati sono da considerare di particolare interesse data la correlazione esistente tra *lichen planus* e *lichen sclerosus*: diverse sono infatti le caratteristiche in comune, come l'infiltrato linfocitico alla giunzione dermoepidermica, l'interessamento sia cutaneo che mucoso, la possibilità di processi erosivi a carico della superficie mucosa e l'occasionale riscontro degenerazione neoplastica in sede di lesioni erosive croniche delle mucose [13]; tuttavia sono descritti pochi casi di coesistenza delle due malattie. Un'altra connessione tra *lichen sclerosus* e *lichen planus* consiste nel riscontro in entrambi di linfociti T diretti contro il dominio NC16A del BP180, glicoproteina della lamina lucida della membrana basale, e di autoanticorpi di classe IgG diretti contro il BP180 [15].

Secondo alcuni Autori *lichen sclerosus* e *lichen planus* sarebbero pertanto da considerare come due estremi di un unico spettro clinico; a tal proposito è stato anche suggerito un parallelismo con la GvHD, paragonando le lesioni lichenoidi alle fasi precoci e acute e le lesioni sclerotiche agli stadi più avanzati e tardivi della GvHD [14].

In conclusione, il caso qui descritto è la prima descrizione di insorgenza di *lichen planus* lineare in corso di terapia con anakinra, in cui tale eccezionale evenienza potrebbe essere stata scatenata da un'infezione virale e in particolare dall'influenza da virus H1N1.

Bibliografia

1. Senar FE, Caro MR. Lichen striatus. *Arch Derm Syphilol* 1941;43:116-133.
2. Dragoš V, Mervic L, Žgavec B. Lichen striatus in a child after immunization. A case report. *Acta Dermatoven APA* 2006;15(4).
3. Hauber K, Rose C, Bröcker EB et al. Lichen striatus: clinical features and follow-up in 12 patients. *Eur J Dermatol* 2000;10(7):536-539.
4. Hafner C, Landthaler M, Vogt T. Lichen striatus (blaschkitis) following varicella infection. *Europ Acad Dermat Venereol* 2006;20:1345-1346.
5. Sittart JA, Pegas JR, Sant'Ana LA et al. Lichen striatus. Epidemiologic study. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1989;17(1):19-21.
6. Kennedy D, Rogers M. Lichen striatus. *Pediatr Dermatol* 1996;13(2):95-99.
7. Ribeiro Pereira AFJ, Siviero do Vale EC, Pereira LB et al. Four cases of Muckle-Wells Syndrome within the same family. *An Bras Dermatol* 2010;85(6):907-911.
8. Gattorno M, Tassi S, Carta S et al. Pattern of interleukin-1 β secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum* 2007;9:3138-3148.
9. Fleischmann RM. Addressing the safety of anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2003;42(suppl. 2):29-35.
10. Ait-Abdesselman T, Lequerré T, Legallicier B et al. Anakinra efficacy in a Caucasian patient with renal AA amyloidosis secondary to cryopyrin-associated periodic syndrome. *Joint Bone Spine* 2010;5.
11. Alpay N, Samnu A, Caliskan Y et al. Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicines-resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2010;13.
12. Clay FE, Cork MJ, Tarlow JK et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosus. *Hum Genet* 1994;94:407-410.
13. Lessani T, Gallego H, Lynch PJ. Lichen planus and lichen sclerosus overlap. *Cutis* 1998;61(2):103-104.
14. Gomez Vazquez M, Navarra R, Martin-Urda MT et al. Lichen sclerosus et atrophicus with cutaneous distribution simulating lichen planus. *Case Rep Dermatol* 2010;2:55-59.
15. Baldo M, Bailey A, Bhogal B et al. T cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Europ Acad Dermatol Venereol* 2010;24:186-190.