

Liquen plano inducido por fremanezumab: a propósito de un caso

SÁNCHEZ LOBÓN I. ¹, OCAÑA DE LA ROSA MA. DE LOS Á. ¹, JIMÉNEZ DE JUAN MA. DEL C. ²

1. Hospital Universitario Puerta del Mar.

2. Hospital General de Riotinto.

Fecha de recepción: 25/11/2025 Fecha de aceptación: 14/01/2026

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20260004000012>

RESUMEN

El liquen plano inducido por fármacos es una reacción adversa mucocutánea infrecuente, descrita con diversos tratamientos biológicos, pero no previamente con antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Fremanezumab, anticuerpo monoclonal dirigido frente al CGRP, ha demostrado eficacia preventiva en migraña, pero como todo biológico, puede asociarse a eventos inmunomediados.

Presentamos el caso de una paciente de 62 años con migraña de difícil control que desarrolló un cuadro de liquen plano tras el inicio de tratamiento con fremanezumab. Las lesiones persistieron durante más de un año, requiriendo tratamiento inmunosupresor local y sistémico. La suspensión del fármaco resultó en resolución clínica completa. Se notificó el caso al Sistema Español de Farmacovigilancia mediante tarjeta amarilla y se aplicó el algoritmo de Naranjo, con una puntuación de 6, compatible con reacción adversa probable.

Palabras clave: liquen plano, erupciones por medicamentos, efectos adversos relacionados con medicamentos, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, anticuerpos monoclonales, trastornos migrañosos.

Clinical case of drug-induced lichen planus associated with fremanezumab

ABSTRACT

Drug-induced lichen planus is an uncommon mucocutaneous adverse reaction, described in association with several biological treatments, but not previously linked to CGRP antagonists. Fremanezumab is a monoclonal antibody targeting CGRP, approved for migraine prevention. Like other biologics, it may trigger immune-mediated reactions.

We describe the case of a 62-year-old woman with refractory migraine who developed lichen planus after starting fremanezumab. Lesions persisted for over a year and required both systemic and topical immunosuppressive treatment. Complete remission was achieved after drug discontinuation. The case was reported to the Spanish Pharmacovigilance System through the yellow card scheme. Causality assessment using the Naranjo algorithm yielded a score of 6, indicating a probable adverse drug reaction.

Keywords: Lichen Planus, Drug Eruptions, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Calcitonin Gene-Related Peptide, Antibodies, Monoclonal, Migraine Disorders

INTRODUCCIÓN

El tratamiento preventivo de la migraña ha experimentado una revolución con la introducción de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Fremanezumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2 dirigido frente al CGRP, ha demostrado eficacia en la reducción de la frecuencia y gravedad de las crisis migrañosas, tanto en migraña episódica como crónica¹. No obstante, como cualquier biológico, no está exento de efectos adversos inmunomediados, entre ellos, las reacciones liquenoides que, si bien son infrecuentes, han sido documentadas en relación con diferentes clases terapéuticas como los inhibidores de puntos de control inmunitario, inhibidores de tirosina quinasa y anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α)².

Las reacciones liquenoides inducidas por fármacos pueden manifestarse semanas o incluso meses tras la exposición, y su diagnóstico requiere una estrecha correlación clínico-patológica. El tratamiento generalmente incluye la retirada del fármaco sospechoso, corticoides tópicos o sistémicos, y medidas de soporte³.

Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de liquen plano de evolución tórpida que requirió suspensión del tratamiento con fremanezumab, considerándose éste el agente desencadenante.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 62 años, sin antecedentes relevantes de interés salvo migraña de difícil control. En tratamiento desde mayo de 2021 con fremanezumab mensual para la migraña. A partir de esa fecha, comenzó a presentar lesiones cutáneas pruriginosas en piernas y región lumbar, junto con afectación mucosa oral y genital.

En la exploración destacaban pápulas poligonales violáceas con estrías de Wickham en miembros inferiores, así como reticulado blanquecino en mucosa yugal. Se realizó biopsia cutánea que mostró una dermatitis liquenoide consistente con liquen plano.

Se inició tratamiento con prednisona oral, con buena respuesta inicial. Sin embargo, las lesiones persistieron en menor intensidad, especialmente en extremidades inferiores y región perianal. En julio de 2022 se indicó tratamiento tópico con mometasona y triamcinolona oral en orabase, manteniéndose un control parcial de la sintomatología.

Dado el curso crónico, y la persistencia de las lesiones, se decidió suspender fremanezumab en julio de 2022, iniciándose tratamiento alternativo con erenumab. Posteriormente fue tratado con galcanezumab y, finalmente, se programó para recibir eptinezumab.

Tras la retirada de fremanezumab, se objetivó remisión completa de las lesiones cutáneas y mucosas. La paciente se ha mantenido libre de recurrencias a lo largo del seguimiento.

Dado el alto grado de sospecha de reacción adversa inmunomediada inducida por fremanezumab, el caso fue notificado mediante el sistema de tarjeta amarilla al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, de acuerdo con los protocolos establecidos para la comunicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

DISCUSIÓN

El mecanismo patogénico exacto del liquen plano inducido por fármacos sigue sin estar completamente aclarado. Se postula que podría tratarse de una reacción inmunomediada en la que los fármacos actúan como haptenos, provocando la activación de linfocitos T citotóxicos CD8+ frente a queratinocitos de la capa basal, con expresión aberrante de antígenos propios^{2,3}. En esta cascada inmunológica juegan un papel destacado el IFN- γ y las células dendríticas plasmocitoides, que perpetúan la activación linfocítica y la destrucción epidérmica². Esta teoría fisiopatológica común a los liquenes planos idiopáticos y a los inducidos por fármacos sugiere que la diferencia entre ambos radica en el desencadenante exógeno.

En nuestro caso, la aparición de lesiones típicas de liquen plano tras el inicio del tratamiento con fremanezumab, su persistencia durante el mismo y su resolución clínica progresiva tras la suspensión del fármaco, apuntan con claridad hacia una relación de causalidad. La reaparición de síntomas (prurito sin lesiones activas) durante el tratamiento posterior con galcanezumab, también antagonista del CGRP, podría sugerir una susceptibilidad individual al bloqueo de esta vía.

Aunque hasta la fecha no existen publicaciones que relacionen fremanezumab con liquen plano, sí se ha descrito la aparición de liquen plano inducido por fármacos asociados al uso de múltiples fármacos biológicos, en especial anticuerpos monoclonales como los anti-TNF- α , los inhibidores de tirosina quinasa y, con especial frecuencia, los inhibidores de puntos de

control inmunitario (anti-PD-1, PD-L1 y CTLA-4)^{2,4-7}. Un estudio reciente que analizó 323 casos de liquen plano inducido por fármacos identificó como agentes culpables más frecuentes a los inhibidores de puntos de control inmunitario (42,1%), seguidos de inhibidores de tirosina quinasa (12%) y anti-TNF- α (4%)².

El patrón clínico del liquen plano inducido por fármacos en la literatura muestra una latencia media de aparición de 15.7 semanas desde el inicio del fármaco, con resolución a las 14 semanas tras su suspensión². En nuestro caso, la cronología se ajusta a esta evolución tórpida y persistente, típica del liquen plano inducido por fármacos. Histológicamente, las lesiones presentan un infiltrado inflamatorio en banda, degeneración vacuolar de la capa basal, queratinocitos apoptóticos y ocasionales eosinófilos, hallazgos que también fueron evidenciados en nuestra paciente³.

Aplicando el algoritmo de Naranjo, se obtiene una puntuación de 6 puntos, lo que corresponde a una reacción adversa probable, en relación temporal, con exclusión de otras causas y mejora clínica tras la retirada del fármaco⁸.

Este caso clínico pone de manifiesto la necesidad de que los profesionales sanitarios estén alerta ante la posible aparición de este tipo de reacciones adversas poco frecuentes asociadas a antagonistas del CGRP. Su reconocimiento temprano, junto con la suspensión del fármaco implicado y la instauración de un tratamiento antiinflamatorio adecuado, resultan fundamentales para una correcta resolución clínica. Asimismo, es importante disponer de estrategias de manejo claras que permitan abordar eficazmente estos eventos en distintos escenarios asistenciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. UpToDate. Fremanezumab: Drug information [Internet]. 2025 [citado 2025 jun 23]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
2. Maul JT, Guillet C, Oschmann A, et al. Cutaneous lichenoid drug eruptions: A narrative review evaluating demographics, clinical features and culprit medications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(5):965–975.
3. Merk HF, Vanstreels L, Megahed M. Lichenoide Arzneimittelreaktionen. *Hautarzt*. 2018;69(2):116–120.
4. Jiang Q, Chen X, Wu J, et al. Oral lichenoid lesions induced by programmed cell death protein 1 and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 bispecific antibody: a case report. *BMC Oral Health*. 2024;24:1240.
5. Wat M, Mollanazar NK, Ellebrecht CT, et al. Lichen planus pemphigoides-like reaction to PD-1 puntos de control inmunitario blockade. *J Cutan Pathol*. 2022;49(10):978–987.
6. Shah RR, Bhate C, Hernandez A, et al. Lichen planus pemphigoides: A unique form of bullous and lichenoid eruptions secondary to nivolumab. *Dermatol Ther*. 2022;35(7):e15432.
7. Yilmaz M, Mese SG, Celik U. Nivolumab-induced lichen planus. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(3):758–760.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–245. doi:10.1038/clpt.1981.154

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.

