

Enfermedad de Bowen del pene tratado exitosamente con Imiquimod al 5 % en un paciente con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

Bowen penis' disease successfully treated with Imiquimod 5% in a patient with AIDS

Rafael Villalobos Perozo, MD, PhD^{1,2}
Basilio Bucete, MD³
Joselyn Rojas, MD, MgSc⁴
Valmore Bermúdez, MD, MgSc, MPH, PhD⁴

¹ Cátedra de Medicina Tropical. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

² Cursante del Máster en Dermatología Aplicada. Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España. Director: Dr. Melchor Álvarez de Mon Soto, MD, PhD.

³ Hospital de Especialidades Pediátricas. Servicio de Dermatología. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Maracaibo, Venezuela.

⁴ Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

Dirección de Correspondencia: Rafael Villalobos, MD, PhD. Cátedra de Medicina Tropical. Edificio Multidisciplinario. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. E-mail: rafaelvillalobos1956@gmail.com

Recibido: 02/11/2013

Aceptado: 25/11/2013

Resumen

Se presenta un caso clínico de un paciente con Ca in situ o neoplasia intraepitelial del pene conocida como Enfermedad de Bowen (EB) en un paciente con SIDA. La Enfermedad de Bowen del pene es producida habitualmente por el virus del papiloma humano (VPH), más frecuentemente el serotipo 6. No se practicó serotipaje para VPH en este paciente por no estar disponible en la red de Salud Pública de este país. El tratamiento de elección para la EB es la cirugía, sin embargo, a este paciente se le diagnostica infección por VIH al practicar los exámenes de laboratorio de la rutina preoperatoria. Al ser evaluado en la consulta de VIH/SIDA del Hospital Universitario de Maracaibo se evidencia condición SIDA por lo que se contraindica la cirugía decidida por los cirujanos del servicio de urología debido a inmunosupresión severa (154 linfocitos T-CD4⁺ por mL), motivo por el cual se indica Imiquimod en crema al 5%, con resultados satisfactorios a las seis semanas. No se ha evidenciado recidiva luego de cinco meses de seguimiento.

Palabras clave: Enfermedad de Bowen del pene, SIDA, Imiquimod, VIH, neoplasia intraepitelial.

Abstract

This is a case report about an AIDS patient with in situ cancer or penile intraepithelial carcinoma known as Bowen's disease. Penile Bowen's disease is usually caused by Human Papillomavirus (HPV), being serotype 6 the most frequently related to. The serotype of HPV in this case was not determined due to the inexistence of a proper diagnostic kit in the country. The treatment of choice for this entity is surgery, but the patient was diagnosed with HIV infection in the pre-operative evaluation, being classified as C3 stage; therefore surgery was contraindicated due to severe immunosuppression related to low T-cell CD4⁺ count (154 cells per mL). For this reason, Imiquimod 5% cream was indicated with satisfactory results at six weeks. Recurrence after five months of follow-up is not observed.

Keywords: penile Bowen's disease, AIDS, Imiquimod, HIV, intraepithelial neoplasia.

Introducción

Se define al cáncer de pene como un proceso proliferativo y desordenado de las células epiteliales escamosas del pene. Para fines prácticos, los tumores del pene se desarrollan frecuentemente a partir de la piel que lo recubre y del tejido que recubre al glande. En los países occidentales el cáncer de pene primario es raro, con una incidencia inferior a 1 por 100.000 varones en Europa y los Estados Unidos¹. En México, de acuerdo al registro histopatológico de 1998, corresponde al 2% de las neoplasias urinarias por lo que se considera un padecimiento urológico poco común en este país, ocupando el cuarto lugar de los tumores urológicos, mientras que en la incidencia en países como Brasil es de 8,3 por 100.000 varones¹. En la India, los registros presentan frecuencias estimadas de 0,7 a 2,3 por 100.000 habitantes (Indian Council)¹, mientras que por el contrario, en países como Uganda es el cáncer urológico diagnosticado con más frecuencia¹.

En cierta forma, el cáncer de pene es una enfermedad de los adultos mayores ya que por lo general se diagnostica entre la sexta y séptima década de la vida², sin embargo, se han descrito casos en adultos jóvenes e incluso en niños². La Enfermedad de Bowen (EB) es un carcinoma epitelial in situ o intraepitelial (Tis N0, M0; Ta N0, M0)^{1,2} que fue descrito por primera vez por Bowen en 1912³ y puede hallarse en forma solitaria o asociada a carcinoma invasor³. Se caracteriza por placas con bordes bien definidos, usualmente únicas y eritematosas que presentan a menudo áreas costrosas e incluso úlceras en ciertos casos. Entre sus causas se sugieren factores como la fimosis, balanitis, liquen escleroso-atrófico, hábito tabáquico, exposición crónica al sol (radiación UVA), promiscuidad, inmunosupresión y la infección por el virus del papiloma humano (VPH)^{1,4,5,6,7}. Con relación a la coinfección VIH/VPH se ha determinado que los efectos inmunosupresores de la infección por VIH favorecen la colonización del pene por el VPH⁶.

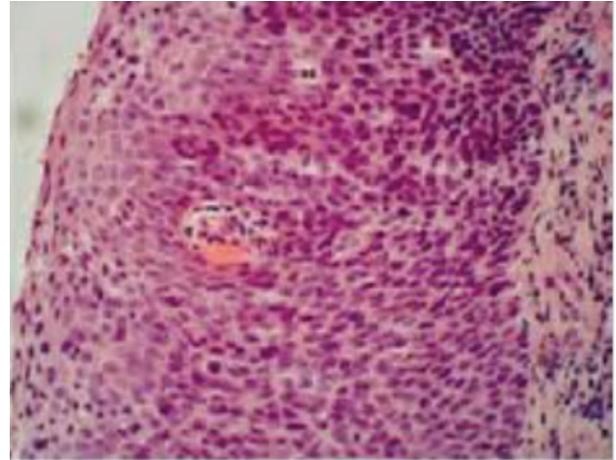
La circuncisión, que reduce el riesgo de muchos de estos factores actuaría como un factor protector¹. Sucks, Pizarro y otros, refieren que los hombres no circuncidados en la infancia tienen un riesgo de 1,5 veces mayor de desarrollar cáncer de pene¹. Sin embargo, el VPH representa la principal causa del cáncer de pene, originando hasta el 40-50% de los casos^{4,8,9,10,11} principalmente a causa de los serotipos 16 y 18 y 6^{3,9} y en relación al CE in situ, el VPH es causa del 50 al 100% de los casos^{1,6}. Entre los mecanismos que se proponen para que el VPH origine Ca in situ están la inmortalización celular y la alteración del ciclo celular; igualmente, se conoce que la co-infección con el VPH y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) aumentan el riesgo de malignidad⁵.

Hay pocos reportes en la literatura mundial¹² y ninguno de nuestro país sobre el tratamiento de la EB del pene en pacientes infectados con VIH, motivo por el cual se expone un

caso de Enfermedad de Bowen en un paciente con condición SIDA tratado en forma exitosa con Imiquimod.

Presentación del caso

Figura 1: histopatología de la Enfermedad de Bowen: atipias en todo el espesor de la epidermis, membrana basal intacta e hiperqueratosis con paraqueratosis



Paciente masculino de 39 años, heterosexual y promiscuo quien es referido a la consulta VIH/SIDA del Hospital Universitario de Maracaibo por cirujano urólogo para su valoración debido a que presentó serología para VIH positiva (prueba rápida), así como por la presencia de una lesión ulcerosa en el prepucio cuya biopsia se caracterizó por atipias en todo el espesor de la epidermis inclusive los anexos, membrana basal intacta e hiperqueratosis con paraqueratosis que reportó Enfermedad de Bowen (figura 1). Como parte de su protocolo de estudio se le realizan dos serologías VIH de cuarta generación que resultaron reactivas. El programa VIH/SIDA en Venezuela, siguiendo lineamientos de la OMS, acepta que dos pruebas reactivas al VIH de cuarta generación son diagnósticas, por lo que no hace falta realizar Western-Blot¹³. La lesión inicial se caracterizó por una placa ulcerosa de bordes bien definidos que afectaba las 2/3 laterales del cuerpo del pene y del prepucio, hiperémica y muy dolorosa al intentar retraer prepucio. Al realizar cultivo de muestra tomada de la lesión se evidenció que no había infección sobre-agregada (figuras 2 y 3). Concomitante, refirió pérdida de peso no cuantificada en los últimos tres meses y diarrea de un mes de evolución, dos entidades que se enlistan en la categoría C de la clasificación de los CDC de Atlanta de 1993 (modificada) y que definen la condición SIDA¹⁴. Igualmente se evidenció la presencia de placas blanquecinas de candidiasis en la mucosa oral (muguet). No se encontraron otras lesiones en piel o en mucosas. El estudio de subpoblaciones linfocitarias reportó cuenta de linfocitos TCD4+ de 154 células/mm³ y el análisis de carga viral de 335.505 copias/mm³. No se realizó serotipaje para VPH por no estar disponible a nivel de Atención Pública. Se contraindicó la cirugía por la inmunosupresión del paciente y se le indicó Imiquimod al 5% tres veces a la semana por 6 semanas en conjunción con el tratamiento antirretroviral (Abacavir/Lamivudina + Ata-

zanavir reforzado con Ritonavir). La tolerancia al Imiquimod fue excelente. A las dos semanas luego de finalizar las aplicaciones se re-examina la lesión observando franca mejoría, aunque con la presencia de fimosis como complicación (figuras 4 y 5). El paciente lleva un seguimiento de cinco (5) meses sin recidiva.

Figuras 2 y 3: lesión al momento de la primera consulta en el programa VIH/SIDA



Figuras 4 y 5: lesión cicatrizada luego de 6 semanas de tratamiento con Imiquimod



Discusión

La Enfermedad de Bowen típica se presenta como una placa de crecimiento gradual, eritematosa y bien delimitada con un borde irregular y superficie costrosa y escamosa. En las tres cuartas partes de los pacientes las lesiones aparecen en la parte inferior de la pierna (60-85%). Son normalmente solitarias pero pueden ser múltiples en el 10-20% de los pacientes. Las variantes de la Enfermedad de Bowen comprenden el tipo pigmentario, la subungual/periuñgal, la palmar, genital y la perianal y la forma verrugosa¹⁴.

Las opciones terapéuticas de la EB del pene son múltiples, con resultados estéticos, funcionales y de curación variables. Así, se han utilizado la exéresis quirúrgica de la lesión, criocirugía, radioterapia, laserterapia, aplicación tópica de 5-fluoruracilo, y más recientemente el Imiquimod en crema al 5%^{1,3,7,9,13,15,16,17}.

El Imiquimod es una imidazoquinolona sintética que modifica la respuesta inmune y ha mostrado efectos antivirales y antitumorales con escasos efectos adversos⁹. El primer reporte de su actividad antitumoral fue publicado en 1992⁴. Este compuesto es un agonista de los receptores Toll-like (TLRs) cutáneos, específicamente el TLR7. Los TLRs son proteínas

transmembrana tipo 1 que están implicadas en varios aspectos de la homeostasis tisular, incluyendo la reparación y la regeneración⁴. La actividad antitumoral de la estimulación agonista de los TLRs se explica porque la cascada inmunológica activada permite la eliminación de células tumorales mediado por interferones y factor de necrosis tumoral- α y activación concomitante de células NK y los linfocitos T-CD8⁺ citotóxicos mediante activación de las vías de TRAIL y la granzima B/perforina⁴. Además, se ha descrito que inducen la captación, procesamiento y presentación de los antígenos tumorales, la inducción de moléculas coestimuladoras, la inducción de las respuestas TH1 y células dendríticas (CD) (las células de Langerhans y las células dendríticas de la dermis representan la única población de CD residentes en la piel humana) y la inhibición de la actividad regulatoria de las células T⁴. Los agonistas de los TLR7 como el Imiquimod, actúan como potente activadores de la respuesta innata contra las infecciones virales interferón-dependiente. Los TLR7 son expresados principalmente por los monocitos, los macrófagos y las CD¹⁴. La actividad antitumoral de este compuesto es mediada por la inducción de citoquinas (IFN- γ e IL-12), y activación de CD antígenos tumorales-específicas¹⁵.

El Imiquimod se aplica de 3 a 5 días a la semana por un lapso habitual de 4 a 6 semanas, aunque hay recomendaciones de su uso por un máximo de 16 semanas¹⁸. Los efectos colaterales reportados son reacciones cutáneas localizadas al área de aplicación e incluyen eritema, edema, erosiones/ulceraciones, encostramiento de la lesión, prurito, sensación de quemadura, hiper o hipopigmentación; no se ha reportado efectos inmunomoduladores sistémicos¹⁸.

La asociación entre las neoplasias cutáneas y el SIDA es bien conocida. Las neoplasias parecen crecer más rápidamente y ser más invasivas en los pacientes con SIDA que en otros grupos de pacientes. Varios factores oncogénicos, como por ejemplo, la exposición de la luz solar o el VPH han sido asociados con el desarrollo de cáncer cutáneo en estos pacientes¹⁹. Las tasas de morbilidad y la mortalidad del cáncer cutáneo son más altas en los pacientes infectados con el VIH que en la población general¹⁸. Sin embargo, en los pacientes con infección VIH/SIDA, la tasa de curación de las verrugas no parece estar influenciada por la cuenta de linfocitos T CD4⁺ ni por la carga viral. Aún en pacientes con contajes de linfocitos T CD4⁺ por debajo de 500 cel/mm³ se ha logrado éxito en el tratamiento con el Imiquimod⁵.

Con relación a la Enfermedad de Bowen del pene en pacientes inmunocompetentes se reporta una tasa de respuesta total en el 70% y parcial en el 30% de los casos en estudios con series pequeñas de casos, sin reportes de recurrencia luego de 1 año del tratamiento^{1,8,9}. Entre las escasas referencias sobre el uso de Imiquimod en el tratamiento de la Enfermedad de Bowen del pene de-Diego-Rodríguez y col⁹ comentan los resultados obtenidos en pacientes con Enfermedad de Bowen del pene inmunocompetentes con seguimientos entre 3 a 6 meses; así como Orengo con un segui-

miento de 14 meses y Schroeder, con un seguimiento de 18 meses, todos sin evidencia de recidiva. Micali y otros¹³ reportan los resultados de dos pacientes que recibieron Imiquimod por 8 a 10 semanas sin evidencia de recidiva a los 4 y 6 meses. Con relación al uso del Imiquimod en pacientes con EB y VIH/SIDA, Taliaferro y Cohen reportan el tratamiento exitoso de un paciente de 42 años, como ocurrió en nuestro caso¹².

En este sentido, la evidencia clínica derivada de estos casos clínicos sugiere que el Imiquimod es una buena alternativa para el manejo de la EB en pacientes con VIH/SIDA en los cuales la inmunosupresión y/o el elevado costo de la cirugía impidan su realización. Estudios clínicos controlados son necesarios para dar respuesta al papel del Imiquimod en el manejo de esta enfermedad.

Referencias

- Giorgio Pizzocaro, Ferran Algaba, Simon Horenblas, Eduard Solsona, Silvia Tana, Hein Van Der Poel, Nicholas A. Watkin. EAU Penile Cancer Guidelines 2009. *European urology*. 2010. 57(6): e53-e68.
- Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica [Internet]. USA; [fecha de última actualización 26 de abril de 2013; consultado 05 de mayo de 2013] Cáncer de pene en estadio 0. [aprox. 2 pantallas] Disponible en: http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/pene/HealthProfessional/page4#Section_TrialSearch_150_sid_4
- Minhas S, Manseck A, Watkya S, Hegarty PK. Penile Cancer-prevention and premalignant conditions. *J Urology*, 2010; 76(Suppl 2A):S24-S35
- Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol*, 2004; 193(1):35-44
- Schmitz MW, Goldberg LJ, Adler AJ. An extensive case of Bowen's disease in an HIV-positive male. *AIDS Patient Care STDS*, 2007; 21(2):78-80.
- Stern P, van der Burg S, Hampson I, Broker T, Fiander A, Lacey C, Kitchener H, Einstein M. Therapy of Human Papillomavirus-Related Disease. *Vaccine*, 2012; 30S:F71-F82.
- VanderSpek LA, Pond GR, Wells W, Tsang RW. Radiation therapy for Bowen's disease of skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 63(2):505-510.
- Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, Rees R, Perry M, Watkin N. Treatment of Carcinoma In Situ of the Glans Penis with Topical Chemotherapy Agents. *Europ Urol*, 2012; 62:923-928
- de-Diego-Rodríguez E, Villanueva A, Hernández A, Gómez JM. Tratamiento tópico con Imiquimod crema al 5% de la enfermedad de Bowen del pene. *Actas Urol Esp*, 2005; 29(8):97-800.
- Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromise host. *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66(6):883.e1-883e17.
- Maruyama K, Selmani, Z, Ishii H, Yamaguchi K. Innate immunity and cancer therapy. *International Immunopharmacology*, 2011; 11:350-357.
- Taliaferro SJ, Cohen GF. Bowen's disease of the penis treated with topical imiquimod 5% cream. *J Drugs Dermatol*, 2008; 7(5):483-48.
- WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization 2007.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19.
- Micali G, Nascar MR, Tedeschi A. Topical treatment of intraepithelial penile carcinoma with imiquimod. *Clin Exp Dermatol*, 2003; 28 Suppl 1:4-6
- Wang CY, Brodland DG, Su WP. Skin cancers associated with acquired immunodeficiency syndrome. *May Clin Proceed*. 1995;70(8):766-772.
- Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 2006; Suppl 3: S3/1-10.
- Gaitanis G, Mitsou G, Tsiouri G, Ioannis A, Ioannis B. Cryosurgery During Imiquimod Cream Treatment ("Immunocryosurgery") for Bowen's Disease of the Skin: A Case Series. *Acta DermatoVenereológica*, 2010 90(5): 533- 534.
- Zhu KJ, Cen JP, Lou JX, Wang q, Zhang X, Xu Y, Chen XZ, Cheng H . Imiquimod inhibits the differentiation but enhances the maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *International Immunopharmacology*, 2009; 9:412-417.
- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz MM, Shera KA, Wursher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK, Krieger JN Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in-situ and invasive disease. *Int J Cancer*, 2005; 116(4):606-616.