

Infección cutánea diseminada por el virus del papiloma humano en paciente con trasplante renal

Viviana Parra I.¹, Patricia Medina A², Sandra Valderrama B³,
Sandra Gualtero T.³, Rubén Luna A.⁴

¹Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

²Facultad de Medicina, Hospital Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

³Servicio de infectología, Clínica Shaio, Bogotá, Colombia

⁴Servicio de trasplantes, Clínica Shaio, Bogotá, Colombia

Resumen

Los pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido tienen mayor riesgo de desarrollar patologías malignas e infecciosas en relación con la magnitud y el tiempo de la terapia inmunosupresora. Las infecciones cutáneas son una de las complicaciones más usuales en este tipo de pacientes, siendo las verrugas virales la presentación clínica más frecuente, causadas por el virus del papiloma humano, un virus ADN perteneciente a la familia de los *Papillomaviridae*, del cual existen cerca de 100 serotipos, algunos conocidos con alto potencial oncogénico, con un elevado riesgo de desarrollar malignidad a nivel anorrectal o cervical. Rara vez estas lesiones se manifiestan antes del primer año del trasplante y su frecuencia aumenta en relación directa a la antigüedad del trasplante, hasta afectar cerca del 80% de los pacientes tras el quinto año postrasplante. En general logran ser tratadas exitosamente con tratamientos convencionales, como crioterapia, curetaje y algunos compuestos tópicos como retinoides, imiquimod y, recientemente, se han descrito casos de tratamiento exitoso con cidofovir. Se describe un caso el cual fue refractario al tratamiento convencional y en que se plantean nuevas estrategias de manejo.

Palabras clave: Virus del papiloma humano, Trasplante renal, Cidofovir.

Disseminated cutaneous infection by human papilloma virus in a renal transplant patient

Summary

Patients undergoing solid organ transplants are at risk of developing malignant and infectious diseases related to the magnitude and timing of immunosuppressive therapy. Cutaneous infections are one of the most frequent complications in this patients, viral warts being the most common clinical presentation caused by the human papilloma virus, a DNA virus belonging to the family of the *Papillomaviridae*, there are at least 100 serotypes, some of these with high oncogenic potential, and that is the reason why these patients are at high risk of developing anogenitaltract or cervical malignancies. Rarely these lesions are manifested before the first year after transplantation and its frequency increases in direct proportion to the age of transplantation to affect about 80% of patients after the fifth year post transplant, in general fail to be successfully treated with conventional treatments such as cryotherapy, curettage and some compounds as topical retinoids, imiquimod and recently there have been reports of successful treatment with cidofovir.

Key words: Human papilloma virus, Kidney transplantation, Cidofovir.

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus común que afecta tanto a hombres como a mujeres y comprende diferentes familias de virus que provocan varias manifestaciones en la piel. Las más importantes son la verruga vulgar (sobre todo en manos y pies) y la verruga genital o condiloma. Esta última es relevante porque la infección no tratada, tanto en mujeres como en hombres, puede llegar a producir cáncer anogenital dado que estas lesiones, inicialmente, aparecen como queratosis benignas y frecuentemente progresan a displasia y posteriormente a carcinomas invasores¹⁻².

Los pacientes trasplantados renales tienen mayor riesgo de desarrollo de este tipo lesiones, sin embargo, el compromiso extenso es inusual y es más riesgoso, que en la población general, para el desarrollo de cáncer cutáneo y anogenital. Adicionalmente, se ha visto que en estos pacientes los diferentes serotipos de VPH pierden en parte su especificidad tisular: por ejemplo los serotipos 6, 11, 16, 18, habitualmente confinados a mucosas, son los causantes de las verrugas vulgares de zonas fotoexpuestas^{1,2}. Algunos estudios han demostrado la presencia de serotipos oncogénicos en los folículos pilosos en el 92% de los pacientes trasplantados (no sólo renales), frente al 53% de los pacientes no inmunodeprimidos. Postulan que el folículo piloso podría ser un reservorio de algunos VPH que se replicarían debido a la inmunosupresión³⁻⁴.

El tratamiento inicial con crioterapia, imiquimod y podofilina para las lesiones por VPH en el paciente trasplantado renal, no es distinto con respecto al paciente no inmunosuprimido, sin embargo, la tasa de fracaso es mayor, por lo cual el tratamiento sistémico con ácido retinoico toma una mayor importancia y el tratamiento quirúrgico es una alternativa cuando las lesiones son susceptibles a resección, sin embargo, se han planteado nuevos antivirales como el cidofovir para el manejo de las lesiones extensas en este tipo de pacientes⁵⁻⁶.

Métodos y resultados

Descripción del caso

Hombre de 33 años, con antecedente de trasplante renal por enfermedad renal crónica estadio final, secundaria a glomerulonefritis rápidamente progresiva, en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato sódico y prednisolona, quien 2 años posterior al trasplante renal consulta por aparición de lesiones verrugosas de características sugestivas de infección vírica, en región perianal, testicular, manos y pies (figuras 1-2), realizándose diagnóstico histopatológico de infección por VPH, lesiones que inicialmente fueron tratadas con crioterapia, presentando mejoría temporal y posterior reaparición y aumento tanto en la cantidad como en el tamaño y extensión. Tratadas nuevamente con crioterapia asociada a imiquimod e isotretinoína oral, durante 3 meses, sin respuesta clínica favorable.

Al examen físico se evidencian múltiples verrugas, irregulares, pediculadas de diferentes tamaños en manos y pies, con deformidad distal de los dedos, múltiples lesiones en región escrotal de diferentes tamaños y condiloma acuminado de mal olor, sin sangrado ni secreción en región perianal, sin otras alteraciones al examen. Se consideró paciente con trasplante de órgano sólido quien cursa con infección extensa por VPH resistente a tratamiento estándar de primera y segunda línea, por lo que se considera una presentación clínica agresiva y de difícil manejo en relación con el tratamiento inmunosupresor, por lo cual se suspende tacrolimus y se incluye sirolimus al tratamiento inmunosupresor debido a su efecto antiviral y se propone iniciar tratamiento tópico con cidofovir en lesiones de manos y pies.

Se realizó consentimiento informado para la toma de fotografías y utilización de información por parte del paciente

Figura 1.

Condilomas en Halux derecho y palma de manos.



Figura 2.

Condilomas en región perianal y escroto.



Discusión

El VPH es un grupo diverso de virus ADN perteneciente a la familia de los *Papillomaviridae* y representa una de las enfermedades de transmisión sexual más común, conociéndose más de 100 tipos virales que, en relación a su patogenia oncológica, se cla-

sifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncológico, siendo estos últimos los causantes de displasias y metaplasias que pueden culminar en una lesión maligna; los pacientes trasplantados renales tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel, sobre todo en zonas con exposición solar posterior al tratamiento inmunosupresor¹⁻².

En los pacientes trasplantados renales que reciben terapia inmunosupresora la incidencia de verrugas y de cáncer de piel y región genital es alta y proporcional a la intensidad y duración de la inmunosupresión. Al finalizar el primer año postrasplante, el 15% de estos pacientes presenta verrugas. A los 5 años la incidencia aumenta entre 77-87%. El mecanismo molecular de la oncogénesis en los estados de inmunosupresión no es aún bien conocido. La inmunosupresión por sí sola no se relaciona con la aparición ni evolución de lesiones malignas, sin embargo, se relaciona con la aparición de estadios tempranos de displasia al suprimir los mecanismos de defensa contra el virus. El riesgo de desarrollar cáncer de piel en pacientes con trasplante de órgano sólido puede ir desde 5 hasta 82%, siendo más alto en regiones con alta prevalencia de cáncer de piel, a nivel anogenital la incidencia de cáncer puede ir desde 0,5 -0,7/100.000 por año y específicamente en estos pacientes la incidencia aumenta desde 33 hasta 100 veces con respecto a la población general¹⁷.

El VPH parece iniciar un proceso de carcinogénesis al presentar un cambio en la expresión de material genético, expresando las proteínas E6 y E7 que se asocian con proteínas supresoras de tumores codificadas por las células del huésped, facilitando la replicación viral y eliminando la respuesta de apoptosis de la célula huésped ante la infección viral¹.

El tratamiento de las infecciones con VPH se basa en la actualidad en la utilización de algunas cremas tópicas disponibles, como el imiquimod el cual pertenece a la familia de las aminas heterocíclicas imidazolónicas que no actúa destruyendo las lesiones virales sino induciendo la síntesis local de citocinas, principalmente interferón alfa, modificando así la respuesta inmunitaria del organismo infectado por el VPH.

En el caso de las lesiones precancerosas producidas por el VPH, el tratamiento más adecuado cuando existe un número pequeño de lesiones, es la eliminación de las zonas afectadas mediante cirugía con electrobisturí frío, electrocoagulación o con crioterapia, sin embargo, se recomienda cuando hay un

pequeño número de lesiones. La crioterapia con nitrógeno líquido es, en la actualidad, muy utilizada, siendo de gran eficacia en pacientes con pocas lesiones, cuando se trata de lesiones numerosas se prefiere la utilización del láser de CO₂ ya que permite el control más preciso de la profundidad de destrucción y consigue muy buenos resultados.

Otros estudios demuestran que los retinoides, derivados de la vitamina A, compuestos utilizados históricamente para tratar las alteraciones de la queratinización, también pueden ser de ayuda en el manejo de estas lesiones, su acción se basa en la unión a receptores nucleares (CRBP, CRABP, RAR y RXR), modificando así la expresión de factores de crecimiento, oncogenes, queratinas y transglutaminas. En gran parte, este tratamiento es eficaz porque el VPH produce lesiones superficiales bien localizadas, sin embargo, ante la poca respuesta de nuestro paciente y la reciente publicación de reportes de casos con resolución satisfactoria de las lesiones con cidofovir, se plantea iniciar este manejo extrapolando la adecuada respuesta que tiene este medicamento con lesiones producidas por citomegalovirus al inhibir selectivamente la síntesis de ADN viral.

Con respecto a la infección por VPH, este medicamento ha mostrado inducir apoptosis a nivel de las células infectadas por este virus mediante la inducción de caspasas, aumento de la actividad de proteasas, desintegración de la matriz nuclear y fragmentación del ADN viral⁸. En los reportes de caso exitosos con el uso de cidofovir se realizó manejo de manera tópica, sin embargo, hay que tener en cuenta que este medicamento también puede inducir activación de caspasas a nivel del epitelio tubular renal y tener un potencial efecto nefrotóxico, no obstante, se requieren más estudios para determinar la eficacia, seguridad y costo beneficio del uso del cidofovir en lesiones cutáneas por VPH en paciente trasplantado⁹⁻¹⁰.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Bibliografía

1. Shamanin V, Hausen H, Lavergne D, Proby C, Leigh I, Neumann C, et al. Human Papillomavirus Infections in Non-melanoma Skin Cancers From Renal Transplant Recipients and Non-immunosuppressed Patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 1996 Jun 19;88(12):802-11.
2. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin Cancers after Organ Transplantation. *N Engl J Med*, 2003, 348;17.
3. Boxman ILA, Berkhout RJM, Mulder LHC, Wolkers MC, Bouwes-Bavinck JN, Vermeer BJ, et al. Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J Invest Dermatol* 1997;108:712-5.
4. Barr B, Benton EC, McLaren K, Bunney MH, Smith IW, Blessing K, et al. Human papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet* 1989;1:124-9.
5. Stragier I, Snoeck R, Clercq E, Van den Oord J, Van Ranst H, De Greef H, Local treatment of HPV-induced skin lesions by Cidofovir. *Journal of Medical Virology*, 2002, Volume 67, Issue 2, pages 241–245.
6. Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, Van Ranst M, Naesens L, Clercq E, et al. Treatment of Severe Laryngeal Papillomatosis With Intralesional Injections of Cidofovir. *Journal of Medical Virology*, 1998;54:219–225.
7. Roka S, Roka Susanne J, Rockenschaub R, Kirnbauer R, Miihlbacher F, Salat A. Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression. *Transpl Int*, 2004;17:366-369.
8. Snoeck R, Andrei G, Clercq E. Cidofovir in the treatment of HPV-associated lesions. *Verh K Acad-Belg*, 2001;63(2):93-120.
9. Blouin MM, Cloutier R, Noël R. Intralesional cidofovir in the treatment of cutaneous warts in a renal transplant patient. *J Cutan Med Surg*. 2012 Nov-Dec;16(6):462-4.
10. Fernández-Morano T, Del Boz J, Frieyro-Elichegui M, Repiso JB, Padilla-España L, de Troya-Martín M. Treatment of anogenital warts with topical cidofovir. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Apr;31(4):222-6.