



LETTERS TO THE EDITOR

Men in the spotlight: A rare case of penile squamous carcinoma associated with human papillomavirus (HPV) infection in a patient with ulcerative colitis (UC)



Los hombres en el punto de mira: un caso raro de carcinoma escamoso de pene asociado a la infección por virus del papiloma humano (VPH) en un paciente con colitis ulcerosa (CU)

Dear Editor,

HPV is the most common sexually transmitted infection in the world. HPV 16 and 18 are found to account for 90% of all HPV-related cancers in men. We are reporting a rare case of penile squamous carcinoma associated with HPV infection in a patient with ulcerative colitis and under immunosuppressants (IMMs).

A 72-year-old male patient with a personal history of severe chronic obstructive pulmonary disease was diagnosed with ulcerative colitis in 2007. He achieved initial remission with topical and systemic salicylates. But months later he presented a severe flare that required treatment with corticoids. After that episode he was started on thiopurines for corticoid-dependency. He maintained a long-lasting remission thereafter.

In January 2013 he was diagnosed with penile squamous carcinoma that required glansectomy and urethroplasty. Histological results showed a well-differentiated squamous cell carcinoma, with perineural invasion. Immunohistochemistry was positive for p16. *In situ* hybridization confirmed HPV 16/18 positive and HPV 6/11 negative. After the diagnosis of penile cancer he stopped azathioprine and was de-intensified to mesalazine 4 g per day, maintaining ulcerative colitis remission. On October 2013, he developed an inguinal lymphadenopathy that was a metastatic squamous cell carcinoma. No adjuvant therapy was decided upon in light of the poor prognosis and comorbidity of the patient. He finally died in June 2014.

HPV is highly prevalent in men and it is related to the development of genital warts, penile intraepithelial neoplasia and invasive penile carcinomas. Approximately 40% of invasive penile carcinomas are attributable to HPV 16/18. There are no previous reports of HPV-related cancers in male patients with IBD taking IMMs. Although a cause–effect relationship with IMMs cannot be demonstrated in this case, long-lasting immunosuppression has been shown to increase the number and persistence of HPV-induced lesions.¹

Recently, the Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis, and management of opportunistic infections in IBD recommended HPV vaccination for females aged 11–14 years before onset of sexual activity. They also recommend routine vaccination of males according to national guidelines.² Vaccinating boys improves cervical cancer eradication, reduces virus transmission, and contributes to the prevention of HPV-associated diseases in both genders³; therefore more substantial incremental benefits are expected from adding males to vaccination programs.

In the present case we have shown an HPV-positive penile cancer developed under therapeutic immunosuppression with thiopurines. To the best of our knowledge, this association has not been reported before. Male vaccination has been shown to significantly reduce HPV-associated anogenital infection and related lesions in men. Therefore, we believe that HPV surveillance and vaccination programs in IBD should actively take into account the male population.

References

1. Cohen LM, Tying SK, Rády P, Callen JP. Human papillomavirus type 11 in multiple squamous cell carcinomas in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:840–5.
2. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2013;8:443–68.
3. Crosignani P, De Stefani A, Fara GM, Isidori AM, Lenzi A, Liverani CA, et al. Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination. *BMC Public Health*. 2013;11:642.

Lisette Batista, Yamile Zabana*, Montserrat Aceituno, Maria Esteve

Inflammatory Bowel Disease Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Catalonia, Spain

*Corresponding author.

E-mail address: yzabana@gmail.com (Y. Zabana).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.01.008>

Colitis fulminante por *Clostridium difficile*



Fulminant *Clostridium difficile* colitis

Sr. Director:

La colitis fulminante por *Clostridium difficile* (CFCD) se caracteriza por el desarrollo de inflamación aguda grave del colon, asociada a toxicidad sistémica. Es una entidad clínica con elevada mortalidad, que requiere un tratamiento médico intensivo y cirugía precoz, en aquellos casos que no responden. La incidencia de la infección por *C. difficile* se ha incrementado de forma significativa en los últimos años, así como su gravedad y mortalidad¹. Se trata de una causa frecuente de diarrea infecciosa en pacientes hospitalizados y la principal causa de diarrea por antibióticos. La sintomatología varía desde una leve diarrea hasta una enfermedad fulminante potencialmente mortal y su diagnóstico se basa en la detección de toxinas en heces.

Presentamos 2 casos clínicos de CFCD. El primer caso se trataba de un varón de 77 años, inmunodeprimido por quimioterapia y en tratamiento con metronidazol por colitis por *C. difficile* desde hacía 12 días, que presentó un cuadro de dolor abdominal agudo, alteración del estado general, situación séptica y persistencia de diarrea. Presentaba inestabilidad hemodinámica, lactacidemia elevada e índice de Quick del 57%. A la exploración abdominal destacaba dolor difuso con signos de irritación peritoneal. La radiografía simple de abdomen objetivó neumoperitoneo y signo de la doble pared (fig. 1), por lo que se indicó cirugía urgente, evidenciando un megacolon perforado. Se realizó colectomía subtotal con ileostomía y fístula mucosa. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos por fallo multiorgánico, donde permaneció 7 días. Fue tratado con metronidazol iv y vancomicina oral evolucionando satisfactoriamente. El análisis macroscópico de la pieza mostró signos de colitis pseudomembranosa (fig. 2). En la actualidad pendiente de reconstrucción del tránsito.

El segundo paciente corresponde a un varón de 57 años, ingresado en el servicio de cirugía tras hemicolectomía derecha por neoplasia de ciego. Ingresado por síndrome febril, tratado con ertapenem iv 10 días previos a la intervención. El primer día del postoperatorio realiza una deposición melénica sin repercusión analítica ni hemodinámica. Horas después presenta deposición rectorrágica, vómitos en poso de café y caída de las cifras tensionales. La analítica urgente mostraba descenso del índice de Quick y de la serie roja y blanca. La gastroscopia de urgencia fue normal, y ante un nuevo episodio de rectorragia masiva se

decide cirugía urgente. Se descarta sangrado de la anastomosis en la colonoscopia intraoperatoria evidenciando abundantes restos de sangre y una mucosa grisácea, que se desprendía fácilmente (fig. 3). Con la sospecha de colitis fulminante pseudomembranosa, se realizó una colectomía subtotal con ileostomía y fístula mucosa distal, con toma de muestras de heces, donde se confirmó el diagnóstico de *C. difficile* detectándose la toxina A y B por EIA, y el gen de la toxina B por PCR. La recuperación fue favorable y meses después se reconstruyó el tránsito intestinal.

Además del tratamiento antibiótico, otros factores como edad avanzada, enfermedades crónicas, estancia en hospitales o tratamientos con inmunosupresores, antiácidos y antiperistálticos^{2,3}, se han relacionado con el desarrollo de enfermedad asociada al *C. difficile*. Otro de los factores clásicamente invocados es la cirugía y/o manipulación del tracto gastrointestinal⁴, aunque en un estudio reciente solo la colocación de *stent* preoperatorio se identificó como factor independiente en el análisis multivariante³, mientras que el uso y duración de antibioterapia oral vs. intravenosa no influyeron en la incidencia de colitis.

La evolución hacia una CFCD se desarrolla entre un 3-8% de los infectados. Aunque predecir el curso clínico de la enfermedad es difícil, se han identificado factores predisponentes a la progresión hacia CFCD, como la edad, la enfermedad neoplásica, la EPOC, la inmunosupresión o historia de enfermedad inflamatoria intestinal⁵. La identificación de estos factores puede ayudar a seleccionar aquellos pacientes que precisan un seguimiento intensivo.

Sin duda, el momento de la intervención quirúrgica es clave para la supervivencia. Aunque hay situaciones claras que indican cirugía urgente, el momento exacto no está definido y continúa siendo en gran medida empírico. Algunos autores⁶ han propuesto un sistema de puntuación para identificar a los pacientes que se beneficiarían de una actitud quirúrgica precoz, valorando de forma combinada criterios clínicos, analíticos, radiológicos y terapéuticos.

Todos los estudios señalan la importancia de la cirugía antes del desarrollo de fallo multiorgánico (FMO)^{2,7}. La colectomía subtotal con ileostomía, es la intervención que aporta mejores resultados⁸. Diferentes estudios han señalado como factores predictivos de mortalidad postoperatoria el incremento de lactato, albúmina sérica disminuida, edad, necesidad de vasopresores o inmunosupresión⁹. Perera et al.¹⁰, tras analizar múltiples variables concluye que solo el FMO es un factor predictivo de mortalidad.

Nuestro primer paciente presentaba factores predisponentes hacia progresión fulminante por el tratamiento del mieloma. En el segundo, los síntomas de sangrado en el postoperatorio precoz de la cirugía de colon hicieron sospechar una complicación quirúrgica, y solo