



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



CASO CLÍNICO

Lesiones por el virus del papiloma humano en un paciente con colitis ulcerosa bajo terapia inmunosupresora: a propósito de un caso



M.A. Arriola*, B. Iade y X. Pazos

Universidad de la República, Hospital de Clínicas, Clínica de Gastroenterología, Prof. Dr. Henry Cohen, Montevideo, Uruguay

Recibido el 12 de marzo de 2016; aceptado el 5 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 13 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Virus del papiloma humano;
Enfermedad inflamatoria intestinal;
Inmunosupresores;
Cáncer anal

KEYWORDS

Human papilloma virus;
Inflammatory bowel disease;
Immune suppressants;
Anal cancer

Resumen El virus del papiloma humano (VPH), es el causante de la enfermedad de transmisión sexual más frecuente del mundo.

La incidencia y prevalencia de lesiones benignas y malignas ano-genitales inducidas por el VPH se ven fuertemente incrementadas por la inmunodepresión.

Se presenta y discute el caso de un paciente de 23 años, con diagnóstico de colitis ulcerosa extensa, corticodependiente, tratado con azatioprina y prednisona, que desarrolla lesiones condilomatosas perianales en la evolución.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Human papillomavirus injuries in a patient with ulcerative colitis undergoing immunosuppressive therapy: A case report

Abstract Human papilloma virus, HPV, is the most common sexually transmitted disease in the world.

The incidence and prevalence of benign and malignant anogenital lesions induced by HPV are strongly increased by immunosuppression.

The case of 23 year-old man with extensive steroid-dependent ulcerative colitis, treated with azathioprine and prednisone, who developed perianal HPV lesions during the follow up.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arriolale1988@hotmail.com (M.A. Arriola).

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es el causante de la enfermedad de transmisión sexual más frecuente del mundo, y del 90% de los cánceres anales¹.

Según la capacidad oncogénica se dividen en VPH de bajo riesgo oncogénico (6 y 11) y alto riesgo (16 y 18), entre los más frecuentes².

El sistema inmunitario interviene activamente en la patogénesis y el control de la progresión tumoral³.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es frecuentemente tratada con inmunomoduladores e inmunosupresores. Consecuentemente los pacientes con EII bajo dicho tratamiento e infección por el VPH tienen mayor riesgo de desarrollo de lesiones precursoras, neoplasias intraepiteliales anales (NIA) y cáncer anal⁴. Esto es importante, especialmente con el creciente uso de inmunosupresores como terapia de mantenimiento en pacientes con EII⁵.

A la altura de los conocimientos actuales, el tratamiento inmunosupresor en pacientes con lesiones por el VPH es discutido⁴⁻⁶.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, heterosexual de 23 años, procedente del medio rural, con diagnóstico de colitis ulcerosa (CU) extensa de 2 años de evolución.

Presenta controles irregulares y se automedica con prednisona 30 mg/vía oral/día durante un año, hasta que en el contexto de un brote es derivado a nuestro servicio donde se estudia analítica y endoscópicamente con diagnóstico de CU extensa, con brote severo sobreinfectado con *Clostridium difficile* (CD), citomegalovirus negativo.

Se realiza tratamiento con metronidazol 500 mg/vía oral/durante 14 días, e hidrocortisona 1 mg/kg/vía intravenosa/durante 7 días, presentando mejoría clínica y normalización de los parámetros analíticos.

Se otorga el alta hospitalaria con mesalazina 3 g/día/vía oral y pauta descendente de corticoides vía oral, no pudiendo descender la prednisona por debajo de 10 mg/día por reaparición de la sintomatología.

Se cataloga como corticodependiente y se inicia tratamiento con azatioprina (AZA) 50 mg/día/vía oral para evaluar tolerancia, planteando alcanzar la dosis terapéutica: 2,5 mg/kg/día en 2 semanas y se incrementa la dosis de prednisona a 60 mg/día/vía oral con pauta descendente.

El paciente persiste presentando controles irregulares, lo que dificulta el correcto ajuste de su medicación.

Reingresa a los 4 meses, recibiendo AZA 50 mg, prednisona 35 mg/vía oral/día y mesalazina 3 g/vía oral/día, presentando 7 deposiciones diarias, rectorragia intermitente y sensación febril.

El paciente relata presentar lesiones perianales y genitales de 2 semanas de evolución.

Al examen se destaca lesiones condilomatosas perianales múltiples, entre 3-4 mm de diámetro (fig. 1), que se extienden a pene y escroto. Tacto rectal que presentó esfínter normotónico, ampolla vacía, mucosa lisa, al guante se observó materia líquida con estrías de sangre. Resto del examen físico sin otros hallazgos clínicos a destacar. Se estudia



Figura 1 Lesiones condilomatosas.



Figura 2 Lesiones cicatrizales.

analítica y endoscópicamente. Presenta reinfección por CD, se realiza tratamiento con vancomicina e hidrocortisona iv.

El paciente refería utilizar método de barrera, no presentaba pareja estable. Se descartó VIH, VDRL, VHB y VHC.

Se realiza la prueba de Papanicolaou (PAP) anal mediante citobrush, con resultado negativo, y tratamiento tópico con TCA al 80% en 3 oportunidades, logrando resolución completa de lesiones condilomatosas (fig. 2).

Discusión

A pesar de la evidencia de la alteración de la inmunidad innata en la mucosa intestinal de los pacientes con EII, no hay pruebas de un defecto en la inmunidad sistémica, en ausencia de la terapia inmunomoduladora concomitante⁶.

Se ha observado un aumento en la incidencia de infecciones virales en pacientes bajo tratamiento con AZA. En un estudio prospectivo, observacional, donde se comparó la

incidencia de infecciones entre un grupo bajo tratamiento con AZA (AZA+) con otro grupo sin tratamiento (AZA-), se observó que la incidencia de aparición y progresión de verrugas virales están incrementadas en el grupo tratado con AZA (17,2 [AZA+] vs. 3,3% [AZA-]; $p = 0,004$)⁷.

La combinación de fármacos inmunomoduladores se asocia a riesgo incrementado de infección oportunista, así el riesgo aumenta 3 veces si se utiliza un único inmunomodulador y 14 veces si se utilizan 2 o más fármacos concomitantemente⁶.

La dosis efectiva de AZA es de 2,5 mg/kg/día⁸, el paciente discutido se encontraba bajo tratamiento con AZA a dosis subóptimas asociado a 35 mg de prednisona diarios.

En el caso del VPH, la inmunosupresión conduce a la infección persistente, lo que podría conducir a un aumento del riesgo de NIA y cáncer epidermoide anogenital. Se reconoce cada vez más que la infección por el VPH es un importante factor de riesgo carcinogénico⁹.

La infección por el VPH puede expresarse como lesiones externas o lesiones internas.

En lo que respecta a las enfermedades externas, son causadas habitualmente por los virus de bajo riesgo oncogénico, expresándose clínicamente como verrugas anogenitales, también conocidas como condilomas acuminados¹⁰.

Estas lesiones externas pueden cursar solas o acompañadas por lesiones internas o subclínicas.

Estas lesiones internas se vinculan más frecuentemente con tipos de VPH con alto potencial oncogénico, y por lo tanto con las lesiones displásicas y el cáncer¹¹.

El diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas anales requiere del estudio citológico a través de la PAP anal, o histológico de biopsias realizadas con endoscopios de alta resolución.

En nuestro país se realizó en 2013 un protocolo de búsqueda de neoplasias rectoanales con la PAP y anoscopía de alta resolución (AAR) con biopsia. La sensibilidad de la PAP anal fue de 92% y la especificidad fue de 46%, por lo que la PAP anal podría ser considerado como técnica de cribado para el diagnóstico de estas lesiones debido a la alta sensibilidad demostrada. Frente a un resultado de la PAP anal anómala, se propone la realización de AAR¹².

Es discutida la estrategia terapéutica a seguir en pacientes con verrugas genitales bajo terapia inmunosupresora.

Algunos estudios plantean que es aconsejable suspender el tratamiento inmunomodulador⁵, otros, si bien destacan la importancia de la infección del VPH en pacientes tratados con inmunomoduladores, plantean continuar con dicha terapia bajo un riguroso *screening*, prestando especial atención a las anomalías rectales cercanas al canal anal y toma de biopsias de las mismas⁴. El consenso ECCO 2014 recomienda que no es necesaria la retirada del tratamiento inmunosupresor en pacientes con condilomas, excepto en los casos de lesiones cutáneas extensas⁶.

Debemos ser conscientes del aumento del riesgo de verrugas cutáneas durante el tratamiento inmunosupresor e informar a los pacientes.

Recomendamos una historia detallada de las lesiones, con el correcto examen de piel y del canal anal de pacientes con EI bajo terapia inmunosupresora.

Es importante crear protocolos de seguimiento y actuación, multidisciplinarios, para lograr medidas de prevención

y tratamiento de esta enfermedad en los pacientes con EI e inmunosupresión.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101:270-80.
- Flores-Alatriste JD, Saldívar-Gutiérrez KG, Sarmiento-Ángeles J, Granados-Marín JC, Olaya-Rivera MA, Carlotta S, et al. Tasa de infección por virus del papiloma humano diagnosticada mediante visualización directa con ácido acético y lugol (en pacientes del área rural). *Ginecol Obstet Mex*. 2015;83:429-36.
- Malvicini M, Puchulo G, Matar P, Mazzolini G. Inmunoterapia del cáncer: Importancia de controlar la inmunosupresión. *Medicina (B Aires)*. 2010;70:565-70.
- Greenberg R, Greenwald B, Roth JS, Ioffe O, Cross R. Squamous dysplasia of the rectum in a patient with ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Dig Dis Sci*. 2008;53:760-4.
- Cottone M, Renna S. IBD: incidence of HSV and HPV with azathioprine, 6. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 2009. p. 444-5.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al., European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:443-68.
- Seskik P, Cosnes J, Sokol H, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Beaugerie L. Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *France Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:1106-13.
- Aberra FN, Lichtenstein GR. Review article: Monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:307-19.
- Timmer MR, van Ooteghem NA. Recalcitrant plantar warts during azathioprine therapy for Crohn's disease. *Ann Gastroenterol*. 2013;26:173-4.
- Carvajal J, Martín M, Oliart S, Camuñas J, Peña L, Gómez P, et al. Condiloma acuminado gigante inguinal y perianal: cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. *MAPFRE Med*. 2006;17:50, 144.
- Palefsky JM. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2009;36:187-200.
- Aguar C, Jaumandreu S, Álvarez Santin C, Rodríguez Álvarez MC, Ortega C. Lesiones rectoanales por VPH, diagnóstico mediante PAP anal y anoscopía de alta resolución con biopsias. *Rev Med Urug*. 2015;31:97-102.