

# Carcinoma epidermoide de pene en paciente en tratamiento con adalimumab: reporte de un caso

## Squamous Cell Carcinoma of the Penis in a Patient Treated with Adalimumab: A Case Report

Carlos Tzalam Vega Nava,<sup>1</sup> Luis Gerardo Vega González<sup>2</sup> y Dalia Marín<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Dermatólogo, Hospital Vasco de Quiroga, ISSSTE, Morelia, Michoacán.

<sup>3</sup> Patóloga, Jefa del Departamento de Patología, Hospital Vasco de Quiroga, ISSSTE, Morelia, Michoacán.

### RESUMEN

El adalimumab (Humira®) es un anticuerpo monoclonal, humanizado con uso aprobado para el manejo de psoriasis crónica severa, con un perfil de seguridad relativamente bueno; sin embargo, puede presentar el aumento de riesgo de la presencia de infecciones de mayor severidad, desarrollo de neoplasias, así como la reactivación de infecciones latentes.

Se presenta el caso de un paciente de 64 años de edad con diagnóstico de psoriasis en tratamiento con adalimumab (Humira®), con respuesta adecuada de la dermatosis por la que acudió a nuestro Servicio. Sin embargo, presentaba como complicación un carcinoma epidermoide de pene con el antecedente de una infección por virus de papiloma humano (VPH); tuvo un desenlace fatal.

**PALABRAS CLAVE:** inhibidor de factor de necrosis tumoral, adalimumab, psoriasis, carcinoma de pene.

### ABSTRACT

Adalimumab (Humira®) is a monoclonal antibody, humanized with approved use for the management of severe chronic psoriasis with a relatively good safety profile, however it may present an increased risk of the presence of more severe infections, development of neoplasms as well as the reactivation of latent infections.

The case of a 64-year-old patient with a diagnosis of psoriasis in management with adalimumab (Humira®) with adequate response of the dermatosis for which he came to our service was presented, however presenting as a complication the presentation of a squamous cell carcinoma of the penis with the history of a previous HPV infection having a fatal outcome.

**KEYWORDS:** tumor necrosis factor inhibitor, adalimumab, psoriasis, penile carcinoma.

### Introducción

El factor de necrosis tumoral (FNT)  $\alpha$  y  $\beta$  son citoquinas con actividad pleiotrópica. Ambas juegan un papel crucial en la inflamación: son proinflamatorias y actúan en aspectos diferentes, como en la producción de quimiotaxis y citoquinas; además de que se encuentran envueltas en la regulación inmune. Debido a este papel esencial en las respuestas tanto inflamatoria como inmune, están relacionadas en la patogénesis de enfermedades inmunes, como la psoriasis. Esta naturaleza dual del FNT- $\alpha$  puede ser responsable de esta actividad paradójica anti y pro-tumor, dependiendo de la célula y el ambiente, entre otros factores.<sup>1</sup>

El adalimumab (Humira®) es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano, antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), formulado para aplicarse de forma subcutánea. Su uso está bien establecido en el tratamiento de la psoriasis crónica severa, generalmente bien tolerado, con una respuesta adecuada, así como mejoría clínica y de calidad de vida de los pacientes; sin embargo tiene un alto riesgo de infecciones y de procesos malignos, como otros inhibidores de FNT.<sup>2</sup> Aunque es bien conocido que los anti FNT- $\alpha$  pueden incrementar la susceptibilidad a las infecciones bacterianas y micobacterianas, el riesgo de infecciones virales se ha estudiado menos.<sup>3</sup>

### CORRESPONDENCIA

Luis Gerardo Vega González ■ lgvega2004@gmail.com ■ Teléfono: 3312-3040  
Purépechas 47, Col. Félix Ireta, CP 58070, Morelia, Michoacán.

En el caso particular de la infección por virus de papiloma humano (VPH), de acuerdo con un estudio realizado en hombres por Gallegos y colaboradores de su prevalencia reportada en México, el genotipo 16 se presentó en 63.41% de los pacientes, mientras que otros genotipos como el 11 y el 51 aparecieron en 22%.<sup>4</sup> A pesar de que se encuentra una clara asociación de cáncer de pene con el VPH, su etiología es multifactorial, con varios factores identificados que incluyen la fimosis, el tabaquismo y los estados inflamatorios crónicos.<sup>5,6</sup>

El carcinoma epidermoide de pene es una enfermedad rara, que representa de 0.4 a 0.6% de todos los tumores malignos en el hombre, con una incidencia de 0.91 casos por cada 100 mil habitantes en Estados Unidos y Europa.<sup>7,13</sup>

### Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente masculino de 64 años de edad, cuyos antecedentes de importancia son: casado, hábitos higiénicos deficientes, tres parejas sexuales, heterosexuales, sin relaciones sexuales de riesgo referidas por el paciente, síndrome metabólico de más de 20 años de evolución (obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus, en tratamiento con metformina y telmisartan).

Se la ha dado seguimiento en el Servicio de Dermatología por psoriasis de 32 años de diagnóstico. El paciente mencionó que durante más de 10 años se mantuvo sin evolución de las lesiones, en control con tratamiento tópico de forma intermitente, el cual suspendió por decisión propia antes de acudir a valoración. En nuestro Servicio se presentó con una dermatosis diseminada bilateral y con tendencia a la simetría, que afectaba ambas caras del tronco, en la cara externa de los brazos y antebrazos y en toda la circunferencia de las piernas, caracterizada por placas eritemato-escamosas de 3 hasta 30 cm, con eritema 2, escama 3, infiltración 2 y se cuantificó un índice de severidad del área de psoriasis (PASI) de 37.3 (figura 1).

En enero de 2008 se inició tratamiento con metotrexate, 15 mg un día a la semana durante 16 semanas. Ante la falta de respuesta, en mayo del mismo año se comenzó tratamiento con adalimumab (Humira®) en dosis de 80 mg subcutáneos cada 15 días en el primer mes, y posteriormente 40 mg cada 15 días, alcanzando un PASI de 1.2 a las 12 semanas de tratamiento, con mantenimiento de la respuesta durante cinco años.

El paciente acudió a su consulta de control en diciembre de 2013, mencionó que al revisar el glande (sin circuncisión) encontró lesiones en el surco balano prepucial y cubiertas por el prepucio, se le encontraron dos condilomas acuminados vegetantes y cruentos de 0.5 y 2 cm. Refirió un periodo de cinco meses de evolución de dichas



Figura 1. Dermatitis diseminada con placas de psoriasis, PASI 37.3.

lesiones, sin que presentaran secreción a través de la uretra u otra sintomatología.

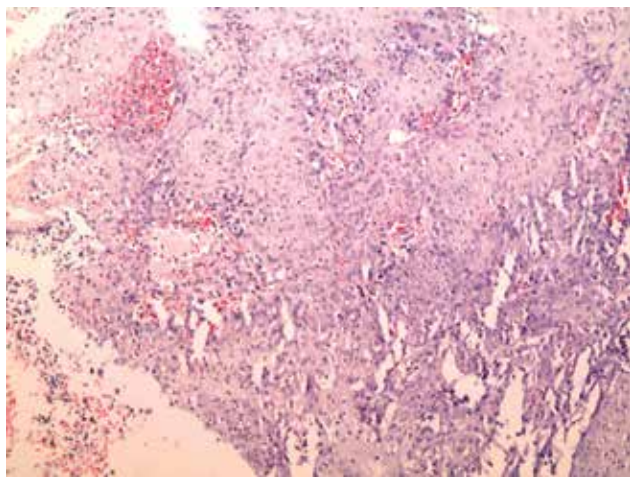
Por lo anterior se decidió suspender el adalimumab (Humira®), se le hizo una biopsia que reportó cáncer epidermoide de pene (figura 2). Durante su estudio se solicitó tipificación de VPH por prueba de ADN, el cual reportó el serotipo 51.

Fue enviado al Departamento de Oncología de nuestro hospital debido a la extensión de la lesión, se le realizó exéresis quirúrgica total del miembro con linfadenectomía, no hubo complicaciones y con aparente evolución postquirúrgica adecuada. Durante los siguientes tres meses tuvo una disminución de peso de aproximadamente 20 kilogramos, por lo que se le hicieron estudios de gabinete: la tomografía axial computarizada mostró lesiones en el hígado y el bazo, de origen metastásico, no se encontraba en tratamiento oncológico (figura 3).

A pesar de la intervención médico-quirúrgica, el paciente falleció a fines de 2014 por complicaciones propias del proceso neoplásico.

### Discusión

La psoriasis es una patología con un trasfondo autoinmune relativamente frecuente en nuestro medio, con im-



**Figura 2.** Neoplasia epitelial moderadamente diferenciada, con invasión de lámina propia, nidos de células neoplásicas, con pérdidas de la polaridad, pleomórficas, irregulares, aumentadas de tamaño, núcleos hiper cromáticos y mitosis.



**Figura 3.** Metástasis a distancia de carcinoma epidermoide de pene primario, con daño del hígado y el bazo.

plicaciones importantes en la calidad de vida de quien la padece, en especial cuando compromete áreas sensitivas (manos, genitales, cara, piel cabelluda) o muy extensas de la superficie corporal, éstas son indicaciones para iniciar con terapia biológica. La mejor opción terapéutica en la psoriasis de moderada a severa la constituyen los tratamientos sistémicos, sugeridos en pacientes con PASI  $\geq 10$ , PASI  $< 10$  que involucre áreas sensitivas, BSA  $\geq 5\%$  resistente a terapia tópica, BSA  $< 5\%$  con lesiones diseminadas, percepción subjetiva de enfermedad severa, artritis psoriásica activa, o psoriasis asociada a síntomas severos que no puedan ser controlados con terapia tópica.<sup>8</sup>

La introducción de los antagonistas del FNT en el tratamiento de la psoriasis han revolucionado su tratamiento, debido a que inhiben las vías proinflamatorias de la patogénesis de la enfermedad. Actualmente existe un marcado interés sobre el posible riesgo elevado de tumores malignos, incluido el cáncer no melanoma en pacientes con psoriasis y artritis reumatoide.<sup>10</sup> La evidencia encontrada es controversial, ya que en algunos metaanálisis y estudios observacionales se ha reportado un alto riesgo de malignidades en pacientes tratados con estos medicamentos.<sup>9,11,12</sup>

El FNT está crucialmente relacionado con el mantenimiento y la homeostasis del sistema inmune, la inflamación y la defensa del huésped. Juega un papel central en la respuesta inmune frente a las infecciones virales. En la infección por VPH se ha demostrado que el FNT exhibe efectos antivirales directos a través de la regulación negativa de la expresión del oncogén E6 y E7 del VPH.<sup>10</sup>

En 32% de los pacientes con cáncer epidermoide invasor de pene se ha relacionado con VPH.<sup>8</sup> El VPH 51, aunque es de los que con menor frecuencia causan lesión genital externa en el pene, es de los que se consideran de alto riesgo neoplásico.<sup>9</sup>

### Comentario

Los medicamentos biológicos son muy eficaces y tienen un perfil de seguridad relativamente bueno, sin embargo, presentan un riesgo teórico y real en términos de disminuir las defensas del huésped frente a agentes infecciosos y en permitir el crecimiento y proliferación de células cancerígenas. Las infecciones virales, como cualquier otro tipo de infección, deben ser vigiladas en los pacientes con alguna inmunosupresión o con tratamientos que alteren la respuesta inmune, como en el caso de nuestro paciente, ya que pueden presentar cuadros de mayor velocidad y magnitud que en un enfermo sin alguno de los factores comentados.

Cabe mencionar que en la literatura sólo se logró encontrar un caso similar al nuestro, lo que nos habla del escaso estudio de la presencia de esta relación causal entre el uso de medicamento biológico y la infección por VPH. En ambos casos, el uso de biológico se presenta como el factor agravante de la infección presentada, por lo que aunque el paciente presentase un serotipo de VPH oncogénico, la instauración del cuadro así como la evolución se debieron al bloqueo de la función del FNT en el sistema inmune.

Por último, no se debe hacer caso omiso de nuevas lesiones presentadas por el paciente, las cuales deberán ser vigiladas por el médico tratante teniendo especial aten-

ción en los enfermos con manejo de inmunosupresores o terapia biológica, mediante una adecuada exploración física y anamnesis.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Raval G y Mehta P, TNF- $\alpha$  inhibitors: are they carcinogenic?, *Drug Healthcare and Patient Safety* 2010; 2:241-7.
2. European Medicines Agency, Humira pre-filled pen, pre-filled syringe and vial: summary of product characteristics, 2015. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>. Consultado: 15 de octubre de 2015.
3. Kreuter A, Occurrence of penile intraepithelial neoplasia following adalimumab treatment for psoriatic arthritis, *Archives of Dermatology* 2011; 147(8):1001.
4. Gallegos-Bolaños J *et al*, High prevalence of co-infection between human papillomavirus (HPV) 51 and 52 in Mexican population, *BMC Cancer* 2017; 17:531.
5. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG *et al*, Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in *in situ* and invasive disease, *Int J Cancer* 2005; 116:606-16.
6. Gregory J y Giuliano AR, The role of human papilloma virus in penile carcinogenesis and preneoplastic lesions a potential target for vaccination and treatment strategies, *Urol Clin N Am* 2016; 43:419-25.
7. Clark PE, Spiess PE, Agarwal N, Biagioli MC *et al*, Penile cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology, *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(5):594-615.
8. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F *et al*, Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(5):774-90.
9. Ingles DJ, Pierce Campbell CM, Messina J, Stoler M *et al*, Human papillomavirus virus (HPV) genotype-and age-specific analyses of external genital lesions among men in the HPV infection in men (HIM) study, *J infect Dis* 2015; 2011(7):1060-7.
10. Kyo S, Inoue M, Hayasaka N *et al*, Regulation of early gene expression of human papillomavirus type 16 by inflammatory cytokines, *Virology* 1994; 200(1):130-9.
11. Leonardi C, Papp K, Strober B, Reich K *et al*, The long-term safety of adalimumab treatment in moderate to severe psoriasis, *Am J Clin Dermatol* 2011; 12(5):321-37.
12. Burmeste GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ y Lacerda AP, Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease, *Ann Rheum Dis* 2013; 72:517-24.
13. Hansen BT, Orumaa M, Lie AK *et al*, Trends incidence, mortality and survival of penile squamous cell carcinoma in Norway 1956-2015, *Int J Cancer* 2018; 142:1586-93.