



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Lesiones premalignas del pene

J.M. Abella Cajigal*, C. Fernández López y M. García-Lamazares



Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Os Mallos, La Coruña, España

Recibido el 9 de noviembre de 2020; aceptado el 6 de mayo de 2021

Disponible en Internet el 16 de junio de 2021

PALABRAS CLAVE

Infecciones por papilomavirus;
Neoplasias;
Pene

Resumen Las afecciones dermatológicas que afectan al pene son diversas y pueden ser propias de esta zona o formar parte de enfermedades sistémicas. La anamnesis e inspección muchas veces son suficientes para el diagnóstico, pero otras es difícil distinguir entre dermatosis benignas y lesiones premalignas. La demora en consultar, por miedo, vergüenza o el propio desconocimiento del médico, facilita que las lesiones progresen a malignidad y requieran tratamientos agresivos que alteran la calidad de vida y la salud física y mental del paciente. Debemos sospechar premalignidad o malignidad en toda lesión del pene que no se modifica con tratamiento específico o empírico y derivar para biopsia. Las infecciones por VPH están en el origen del 50% de las lesiones premalignas. Después del tratamiento y debido a las posibles recidivas y progresión a carcinomas infiltrantes, es necesario un plan de seguimiento estricto. © 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Papillomavirus infections;
Neoplasms;
Penis

Premalignant lesions of the penis

Abstract The dermatological conditions that affect the penis are diverse, and may be typical of this area or be part of systemic diseases. The anamnesis and inspection are often sufficient for diagnosis, but other times, it is difficult to distinguish between benign dermatoses and premalignant lesions. The delay in consulting, due to fear, shame or the doctor's own ignorance, can cause the lesions to progress to malignancy and require aggressive treatments that can alter the quality of life and physical and mental health of the patient. We must suspect

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.miguel.abella.cajigal@sergas.es (J.M. Abella Cajigal).

pre-malignancy or malignancy any lesion of the penis that is not modified with specific or empirical treatment and refer for biopsy. HPV infections are the origin of 50% of premalignant lesions. After treatment and due to possible relapses and progression to infiltrating carcinomas, a strict follow-up plan is necessary.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las lesiones dermatológicas del pene agrupan un conjunto de enfermedades en las que actúan múltiples factores etiológicos, algunos de ellos evitables o modificables, como las infecciones por virus del papiloma humano (VPH) o el tabaco. El pudor o desconocimiento del paciente, que puede tardar en consultar, y la presentación clínica hacen que en ocasiones sea necesario recurrir a la biopsia con el fin de establecer el diagnóstico diferencial con entidades premalignas y evitar la evolución a lesiones malignas.

Tema

Las dermatosis en el pene podríamos clasificarlas en 5 grupos: *variantes de normalidad* (hiperpigmentación, pápulas perladas), *infecciosas* (candidiasis o virus del herpes simple), *inflamatorias* (dermatitis alérgicas por productos de higiene o látex, dermatitis seborreica, psoriasis), lesiones *pre-malignas* y lesiones *malignas*. Lesiones con apariencia clásica en otras localizaciones pueden ser atípicas en el pene¹.

El cáncer de pene es una entidad rara, de prevalencia baja, que afecta al 0,4-0,6% de la población estadounidense y europea, aunque en zonas de América del Sur, Asia y África se acerca al 10%; por el contrario, en países con prácticas religiosas como la circuncisión y buenos recursos sociosanitarios, como Israel, la prevalencia se reduce al 0,1%². La prevalencia de las lesiones premalignas es desconocida, aunque se han identificado muchos factores predisponentes³. La *falta de circuncisión* es un condicionante aceptado, al demostrar que proporciona una protección casi absoluta cuando se realiza en el período neonatal al mejorar la *higiene* y disminuir el riesgo de inflamaciones crónicas. La *fimosis* idiopática o secundaria a *inflamaciones crónicas* son factores ampliamente reconocidos. Se postuló que el esmegma retenido en casos de fimosis era un factor carcinogénico en sí, pero no se encontró evidencia científica y se comprobó que el riesgo estaba mediado por la inflamación. La *obesidad* es una causa de riesgo para los tumores en general. Las alteraciones metabólicas asociadas a dificultades para la higiene provocan inflamación crónica o fimosis. El *bajo nivel sociocultural*, quizá por poca conciencia de enfermedad o tardanza en consultar, junto con el *estado civil*, la *homosexualidad* y el *número elevado de parejas sexuales* son otros condicionantes reconocidos. El *tabaco*, factor de riesgo para múltiples cánceres, en el pene no es

una excepción. La *fototerapia psoraleno ultravioleta*, eficaz tratamiento de la psoriasis, incrementa el riesgo de lesiones premalignas hasta en un 95% con respecto a la población general, aun utilizando protección genital^{4,5}.

En los últimos años se ha demostrado, en ambos sexos, la asociación del VPH con los cánceres genitales; piezas de lesiones premalignas o malignas de pene muestran la presencia de VPH en un 48-50%^{3,5}, específicamente de los serotipos de alto riesgo 16 y 18, aunque también de los serotipos 6, 11, 31, 33, 35, 45, 56 y 65⁶. Muchas infecciones por VPH son asintomáticas y hasta el 70% pueden ser eliminadas por nuestro sistema inmunitario⁷, pero, otras veces, este tiene una capacidad reducida para neutralizar las oncoproteínas E6 y E7 de los tipos oncogénicos del VPH y eliminar la infección^{3,7}, principalmente en pacientes con *inmunodeficiencia* por VIH y, sobre todo, en receptores de trasplante^{1,2}.

Muchos de los cánceres de pene surgen de la progresión de lesiones premalignas⁴. El 95% son carcinomas de células escamosas (CCE) localizados con mayor frecuencia en el glande, seguidos del prepucio y sobre todo en varones de 70 años, aunque en los últimos años se diagnostican en adultos más jóvenes, al aumentar las infecciones por VPH^{1,5,6}.

Siguiendo la clasificación simplificada de los cánceres de pene aceptada por la OMS en 2016, tras la propuesta de la Sociedad Internacional de Patología Urológica, que los agrupó en *carcinomas no relacionados con el VPH* y *relacionados con el VPH*⁸, las lesiones premalignas podríamos clasificarlas de la misma manera: *lesiones premalignas no relacionadas con el VPH* y *lesiones premalignas relacionadas con VPH*^{4,6} (tabla 1). Todas ellas, en mayor o menor medida, pueden progresar a un CCE y, con menos frecuencia, a otros tipos de carcinomas^{3,6,9} (tabla 2).

Lesiones premalignas no relacionadas con virus del papiloma humano

El riesgo de malignidad de estas lesiones está mediado por la inflamación y la fimosis que producen.

Liquen escleroatrófico

El liquen escleroatrófico es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva descrita por Hallopeau en 1881. Su etiología no está clara, pero se sospecha que es multifactorial al proponerse una base genética, agentes infecciosos como las espiroquetas y un origen autoinmune, dada su asociación

Tabla 1 Características diferenciales de las lesiones premalignas del pene

No relacionadas con virus del papiloma humano						
	LEA	Cuerno del pene	Poroqueratosis	EPEM	BPMQ	Leucoplasia
Etiopatogenia	Multifactorial	Incierta	Multifactorial	Desconocida	Desconocida	Desconocida
Prevalencia	Cualquier edad	>50 años	Cualquier edad	50 años	70 años	Más frecuente en diabéticos
Síntoma principal	Prurito nocturno	Asintomático	Prurito	Asintomático	Asintomático	Asintomático
Lesión principal	Placa esclerosada blanco nacarada	Hiperqueratosis cornificada	Pápulas o placas rojo-marronáceas y borde queratósico	Placa parduzca edematosa y bordes nítidos	Placas con escamas plateadas	Placa blanquecina bien delimitada y uniforme
Evolución	Obstrucción meatal o fimosis	Fimosis e inflamación crónica	Según tipo y extensión	Ulceración o nódulos	Fisuras y úlceras	Fisuras, erosiones y úlceras
Diagnóstico	Clínico	Clínico	Clínico Biopsia (atípico)	Biopsia (búsqueda de neoplasia)	Biopsia	Biopsia
Histología	Hiperqueratosis e infiltrado linfocítico en dermis media	Informa si causa subyacente es benigna o no	Columnas celulares para-queratósicas e hipo- o agranulocitosis	Células vacuoladas de Paget, células CEA (+), acantosis e hiperqueratosis	Hiperqueratosis, acantosis e hiperplasia pseudoepitelio-matosa	Inespecífica 10-20% displasia
Tratamiento de elección	Corticoides tópicos de alta potencia	Escisión quirúrgica	Expectante, crioterapia, curetaje o escisión Imiquimod	Imiquimod Cirugía de Mohs	Tópico o escisión quirúrgica con márgenes amplios	Escisión quirúrgica
Relacionadas con virus del papiloma humano						
	Papulosis bowenoide	Enfermedad de Bowen	Eritroplastia de Queyrat	Condiloma acuminado gigante		
Etiopatogenia	VPH 16, 18	VPH 16	VPH 8, 16, 39, 51	VPH 6, 11		
Prevalencia	30 años	> 60 años	> 30 años	30 años		
Síntoma principal	Asintomático	Asintomático	Prurito y dolor a la retracción del prepucio	Asintomático		
Lesión principal	Pápulas marrón-violáceas bien delimitadas	Placa eritematosa, bien delimitada y descamativa	Placa rojo brillante, bien delimitada y aterciopelada	Crecimiento verrugoso y exofítico		
Evolución	Prurito, dolor o sangrado Desaparición espontánea	Despigmentación, erosiones y atrofia	CCE	CCE		
Diagnóstico	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Biopsia		
Histología	Displasia epitelial similar a EB	Paraqueratosis, coilocitosis y papilomatosis	Displasia epitelial similar a EB	Hiperplasia, atipia, islas de epitelio escamoso atípico y paraqueratosis		
Tratamiento de elección	Condicionado por funcionalidad y resultado estético	Condicionado por resultado estético	5-fluorouracilo tópico	Escisión quirúrgica		

BPMQ: balanitis pseudoepiteliomatosa micácea y queratósica; CCE: carcinoma de células escamosas; CEA: antígeno carcinoembrionario; EB: enfermedad de Bowen; EPEM: enfermedad extramamaria de Paget; LEA: liquen escleroatrófico; VPH: virus del papiloma humano.

Tabla 2 Riesgo de progresión oncogénica de lesiones dermatológicas en el pene

Lesiones premalignas	Riesgo de progresión a carcinoma (%)	Tipo de carcinoma
<i>No relacionadas con VPH</i>		
Liquen escleroatrófico	0-8,4	CCE
Cuerno del pene	33	CCE
Poroqueratosis	7-11	CCE y CCB
EPEM	Desconocida	Adenocarcinoma
BPMQ	Desconocida	CV y CCE
Leucoplasia	10-20	CCE
<i>Relacionadas con VPH</i>		
Papulosis bowenoide	1-2,6	CCE
Eritroplastia de Queyrat	33	CCE
Enfermedad de Bowen	2,6-5	CCE
Condiloma acuminado gigante	30	CCE

BPMQ: balanitis pseudoepiteliomatosa micéica y queratósica; CCB: carcinoma de células basales; CCE: carcinoma de células escamosas; CV: carcinoma verrugoso; EPEM: enfermedad extramamaria de Paget; VPH: virus del papiloma humano.



Figura 1 Liquen escleroatrófico en diferentes estadios evolutivos (elaboración propia).

ción con enfermedades autoinmunes como vitiligo, morfea, tiroiditis autoinmune y anemia perniciosa^{3,10}.

Es relativamente raro, aunque se desconoce su prevalencia exacta. Es más frecuente en mujeres, ambos sexos se ven afectados a cualquier edad y, aunque puede presentarse en otras zonas, el 85-95% se localiza en los genitales¹⁰.

En el varón afecta al glande, prepucio, surco coronal y meato uretral. Aunque puede ser asintomático, el síntoma principal es el prurito, con empeoramiento nocturno. Las lesiones comienzan como una placa hipopigmentada, blanco-nacarada de aspecto escleroso (fig. 1); más tarde, por escoriaciones repetidas y el engrosamiento de las placas se produce un endurecimiento del glande y del prepucio, que puede originar fimosis, obstrucción del meato y erecciones dolorosas (balanitis xerótica obliterante)^{1,5}. Aunque en sí mismo, el liquen escleroatrófico no es una condición precancerosa y la asociación con el desarrollo de CCE en pene no está clara, existe mayor riesgo de desarrollarlo, quizá por la inflamación crónica y la fimosis que origina^{2,5,10}. Las lesiones extragenitales no tienen este riesgo.

Su diagnóstico suele ser clínico y debemos investigar sobre antecedentes personales y familiares de

enfermedades autoinmunes. El diagnóstico diferencial incluye liquen plano erosivo, morfea, psoriasis y balanopostitis de diversas causas. En presentaciones atípicas, ante una mala respuesta al tratamiento de primera línea o sospecha de malignidad, se realizará biopsia¹⁰.

Los hallazgos histopatológicos incluyen hiperqueratosis, atrofia de la capa de Malpighi con degeneración hidrópica de células basales, edema y homogeneización del colágeno en dermis superior e infiltrado linfocítico en dermis media³.

Los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas, detener la atrofia y, dado que las lesiones pueden formar cicatrices y evolucionar hacia la deformidad de estructuras anatómicas, debe ser precoz¹⁰. Los esteroides tópicos de alta potencia (propionato de clobetasol) durante 3 meses son el tratamiento de elección y, junto con una postectomía temprana, parece evitar el riesgo de cáncer en la mayoría de los varones con liquen escleroatrófico². Los esteroides intralesionales pueden usarse en placas gruesas que no responden a esteroides tópicos. Las terapias de segunda línea incluyen tacrólimus (inhibidor tópico de calcineurina) e imiquimod (modificador de la respuesta inmunitaria). La cirugía está indicada solo para el tratamiento de complicaciones. El seguimiento debe mantenerse de forma indefinida^{3,9,10}.

Cuerno del pene

Son lesiones hiperqueratósicas cornificadas localizadas generalmente en piel de áreas fotoexpuestas, como cara y cuero cabelludo; su presencia en el glande es muy rara y se presenta en varones de más de 50 años. El término de cuerno cutáneo se usa cuando la altura de la lesión es más de la mitad de su diámetro¹¹.

Los factores etiológicos son inciertos, pero aparecen en un 61% relacionadas con lesiones benignas (verrugas, queratosis seborreicas, molusco contagioso) y en un 39% con lesiones premalignas, como la enfermedad de Bowen, la balanitis micéica pseudoepiteliomatosa y queratósica, la eritroplastia de Queyrat y malignas, como carcinoma de células basales (CCB), CCE o sarcoma de Kaposi^{3,11}. La infección por el VPH podría ser un factor causante, ya que se identificó, en un caso, una reacción positiva de VPH para

serotipo 16¹¹. La fimosis e irritación crónica aumentan el riesgo de progresión a CCE³.

El diagnóstico es clínico. La Asociación Europea de Urología lo considera una condición premaligna, puesto que en un tercio de los casos maligniza ya en su forma de presentación⁹. El examen histológico de la base es imprescindible, pues informará sobre si la causa subyacente es benigna o maligna¹¹.

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica desde la base. Otras opciones incluyen agentes queratolíticos tópicos o terapia con láser CO₂ o neodimio; el láser de itrio-aluminio-granate produce menos cicatrices y mejores resultados estéticos. Si existe malignidad, se recomienda la penectomía parcial^{3,9,11}.

Porokeratosis

Son un grupo muy infrecuente de dermatosis de las que se desconoce su prevalencia e incidencia. Su patogenia es desconocida. Se postula una maduración defectuosa de queratinocitos o una epidermopoyesis acelerada que produce hiperqueratinización como posibles causas³.

De etiología desconocida, se describen múltiples agentes implicados: desde factores genéticos, al demostrarse un número importante de casos familiares con patrón de herencia autosómica dominante, hasta factores adquiridos, como radiaciones ionizantes y ultravioletas, fármacos (hidroxiurea, diuréticos, agentes biológicos), enfermedades infecciosas (virus del herpes simple, virus de hepatitis C), enfermedades sistémicas (hepatopatías crónicas, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, diabetes), algunas genopatías (fibrosis quística, trisomía 16, síndrome de Wermer) y estados de inmunodeficiencia natural o adquirida. Es frecuente la asociación con otras dermatosis, como alopecia areata, pénfigos, vitiligo y liquen plano¹².

De presentación en adultos, puede iniciarse en la infancia como unas pápulas o placas granulares eritematomarroñáceas muy pruriginosas, de tamaño y forma variables y crecimiento centrífugo. El borde de la placa presenta una lámina queratósica que apunta al centro de la lesión, el cual está ligeramente deprimido y atrófico^{3,12}.

Se han descrito diferentes tipos atendiendo al número, tamaño, forma y distribución: actínica superficial diseminada, lineal, diseminada eruptiva, punctata, palmo-plantar y diseminada, folicular, psicotrópica y pene-escrotal. Cualquier tipo puede afectar a los genitales, pero las 2 últimas son las más frecuentes. La primera suele localizarse en la zona perianal, glúteos y zona interglútea y la variante pene-escrotal en el cuerpo del pene y zona escrotal anterior¹².

Todas las variantes tienen un potencial de malignización del 7-11%, frecuentemente a CCE y, en segundo lugar, a CCB. El diagnóstico suele ser clínico y el diagnóstico diferencial incluye verrugas vulgares, queratosis actínicas, hiperqueratosis noivoide, sarcoidosis y síndrome de Darier, entre otras. La biopsia se reserva para casos atípicos, dudosos o para sospecha de malignización. La forma diseminada eruptiva se considera un signo paraneoplásico de una neoplasia hematológica o hepatobiliopancreática subyacente que es obligado descartar¹².

Histológicamente, en los bordes de la lesión se observa una columna de células paraqueratósicas bien delimitadas (lamela cornoide) con hipo- o agranulocitosis y, a veces, células disqueratósicas o queratinocitos vacuolados y, en la zona central ligera hiperqueratosis^{3,12}.

Los resultados del tratamiento son pobres, con solo un 16% de resoluciones completas¹³. Ante casos asintomáticos con lesiones limitadas, la conducta expectante puede ser una opción. Las lesiones de pequeño tamaño y sintomáticas se tratarán con crioterapia, legrado, fototerapia o exéresis; en lesiones múltiples y de mayor tamaño se usan análogos de la vitamina D, imiquimod, 5-fluorouracilo y retinoides tópicos u orales. Otras terapias como la luz solar, láser, luz pulsada o radioterapia con rayos Granz se han intentado con diversos resultados. El seguimiento a largo plazo resulta fundamental por la posible transformación maligna^{3,12}.

Enfermedad extramamaria de Paget

En 1874, James Paget describió estas lesiones en mamas de 15 mujeres que desarrollaron posteriormente cáncer de mama. En 1889, Crocker definió esta enfermedad fuera de la mama¹³.

La enfermedad extramamaria de Paget representa un adenocarcinoma intraepidérmico que se desarrolla en regiones ricas en glándulas apocrinas, principalmente área genital, perineal y perianal^{1,13}. Con una incidencia de 0,1-2,4/millón de habitantes existen 3 tipos: una forma primaria (tipo I) originada por transformación neoplásica de las células basales de la epidermis o de glándulas sudoríparas de la porción intraepidérmica y, 2 formas secundarias por la diseminación de células neoplásicas de un adenocarcinoma subyacente (el tipo II asociado a carcinoma colorrectal y el tipo III a carcinoma urogenital)^{1,13,14}. Por ello, al diagnosticarla es obligada la búsqueda de una neoplasia oculta por la posibilidad de que se trate de una forma secundaria^{13,15}.

Afecta con mayor frecuencia a mujeres caucásicas y varones asiáticos a partir de la 5.^a década en zona vulvar (65%), perianal (20%) y región genital masculina (14%)^{13,15}. La incidencia de carcinomas asociados en las localizaciones vulvar y perineal es mayor que en la zona pene-escrotal^{3,13}.

La localización en el pene es muy rara y se manifiesta como una placa eritematosa-parduzca, ocasionalmente edematosa, de crecimiento lento y límites bien definidos que, si progresa, puede presentar lesiones ulceradas, vegetantes o nodulares. Suele ser asintomática, aunque también provoca prurito, dolor y escozor^{1,3}.

El diagnóstico diferencial es amplio, ya que puede imitar cualquier otra forma de dermatosis como eccema crónico, liquen escleroatrófico, pénfigo benigno familiar de Hailey-Hailey, psoriasis invertida, CCB, enfermedad de Bowen, carcinoma espinocelular o papulosis bowenoide. Es preciso un alto índice de sospecha y si la respuesta al tratamiento empírico no es buena está indicada la biopsia^{1,3,13,14}.

Histológicamente se aprecia la epidermis infiltrada por grandes células vacuoladas con citoplasma azulado (células de Paget) y diversos grados de acantosis, hiperqueratosis y paraqueratosis^{3,13}. La inmunohistoquímica muestra células positivas para antígeno carcinoembrionario. Las enfermedades extramamarias de Paget secundarias tienen tinción positiva para este marcador en casi un 100%, pero un anti-

geno carcinoembrionario negativo no excluye hacer cribado completo de neoplasia primaria³.

La extensión de la infiltración debe determinarse histológicamente antes de terapias tópicas, como imiquimod o terapia ablativa superficial¹⁴. La extirpación completa del tumor puede ser difícil cuando los bordes están mal definidos y resultar muy mutilante; la cirugía micrográfica de Mohs parece ser superior a la escisión local amplia al preservar más tejido y disminuir las recurrencias^{3,13,15}. Otras alternativas son la terapia láser CO₂ y la radioterapia, aunque con independencia del tratamiento aplicado, se recomienda un seguimiento a largo plazo por la posibilidad de recurrencias locales, de hasta el 60%, y de la aparición de neoplasia maligna interna o metástasis a distancia^{13,15}. Su pronóstico depende de la profundidad del tumor primario, de la presencia de tumor asociado y de la metástasis^{1,13,15}.



Figura 2 Papulosis bowenoide (elaboración propia).

Balanitis pseudoepiteliomatosa micácea y queratósica

Es una dermatosis premaligna de etiología desconocida descrita en 1961 por Lortat-Jacob y Civatte, se considera como enfermedad rara y se han descrito muy pocos casos^{9,16}. Se presenta en el glande de varones mayores no circuncidados como una placa queratótica, bien adherida, con gruesas escamas plateadas descamativas que pueden fisurarse o ulcerarse¹⁶.

Es una enfermedad de potencial maligno incierto que justifica una biopsia temprana y un seguimiento cercano. En su evolución pueden observarse 4 estadios: placa, tumoración, carcinoma verrugoso y, más tarde, CCE^{3,9,16}. El examen histológico de estas lesiones muestra acantosis, hiperqueratosis e hiperplasia pseudoepiteliomatosa sin atipia citológica. El diagnóstico diferencial incluye CCE, queratoacantoma y eritroplasia de Queyrat^{3,16}.

El tratamiento depende del estadio y puede variar desde tratamiento tópico con acetónido de triamcinolona o 5-fluorouracilo, crioterapia o electrocoagulación, hasta escisión quirúrgica con márgenes amplios. Sin embargo, el tratamiento no siempre es satisfactorio y las recaídas son frecuentes^{3,9,16}.

Leucoplasia

La leucoplasia genital es rara, de predominio en pacientes diabéticos y se localiza en glande o prepucio. Su etiopatogenia es desconocida, aunque se proponen factores irritativos como principal causa⁹. Clínicamente se presenta como una placa blanquecina bien delimitada con superficie uniforme y no dolorosa, si bien el paciente puede percibir cierta rugosidad de la piel (tipo homogéneo), o como una superficie con fisuras, erosiones o úlceras dolorosas (tipo no homogéneo). Carece de una histología específica, puede no encontrarse displasia y está presente en un 10-20% de los casos³. El riesgo de malignizar a CCE aumenta en los tipos no homogéneos y con displasia; en estos casos, la escisión quirúrgica es el tratamiento de elección³.

Lesiones premalignas relacionadas con virus del papiloma humano

Papulosis bowenoide

Descrita por Kopf y Bart en 1977, es una enfermedad de transmisión sexual asociada a los tipos oncogénicos del VPH, sobre todo, el genotipo 16¹⁷. Se presenta en individuos sexualmente activos con una media de 30 años, aunque también en varones de mayor edad. Se caracteriza por múltiples pápulas del color de la piel o marrón-violáceo bien delimitadas, inferiores a 1 cm, que pueden ser planas, papilomatosas o verrucosas y que se localizan con mayor frecuencia en el eje del pene, aunque también en prepucio, glande y escroto (fig. 2). La papulosis bowenoide extragenital es muy rara; en ocasiones afecta a cara, cuello y dedos, con o sin lesiones genitales concomitantes^{9,17}.

Con frecuencia cursa de forma asintomática, aunque también produce prurito, dolor, sangrado o dificultad y dolor para retraer el prepucio. Puede seguir un crecimiento lento o desaparecer de forma espontánea en unos 8 meses, pero es obligada una biopsia de confirmación debido a su potencial transformación, mayor en pacientes inmunocomprometidos, a enfermedad de Bowen o a CCE (1-2,6%)^{17,18}. Se asemejan a verrugas y condilomas acuminados y debemos hacer diagnóstico diferencial, además, con enfermedad de Bowen, psoriasis y CCE^{1,3,9}.

Histológicamente muestran características propias de la enfermedad de Bowen aunque con algunas diferencias. El patrón de placa circunscrita, la multiplicidad de las lesiones, la edad del paciente, la menor disqueratosis y atipia celular y los vasos más dilatados en la dermis son las características diferenciadoras^{1,17,18}.

Al observarse con frecuencia en pacientes jóvenes, el tratamiento debe ir dirigido a preservar tejido, funcionalidad y prevenir la transformación maligna. Pueden usarse diferentes tipos de terapias, como 5-fluorouracilo tópico, láser CO₂, crioterapia, terapia fotodinámica con 5-aminolevulínico, escisión quirúrgica y microcirugía de Mohs, entre otras. La terapia con imiquimod al 5% una vez al día a días alternos durante un mes ha demostrado buenos resultados en



Figura 3 Eritroplasia de Queyrat.

lesiones pequeñas al conseguir el aclaramiento vírico en algunos casos^{9,17,18}. Pese a ello, las recidivas son frecuentes, por lo que son necesarios seguimientos a largo plazo. Fumar aumenta el riesgo de recurrencia y debe aconsejarse su abandono^{17,18}.

Eritroplasia de Queyrat

La eritroplasia de Queyrat es un raro carcinoma *in situ* que suele presentarse en mayores de 30 años como una o más placas, bien delimitadas, aterciopeladas y de color rojo brillante, sobre todo en el glande. El paciente suele consultar por prurito y dolor al retraer la piel del prepucio (fig. 3)¹.

La etiología exacta es desconocida; se han postulado fimosis, irritaciones crónicas y balanitis de Zoon como factores predisponentes, pero sobre todo se ha asociado al VPH 16 y a los tipos oncogénicos 8, 39 y 51^{9,19}.

De cara a planear el tratamiento, es esencial realizar biopsia, ya que en el 33% de los casos pueden derivar a CCE. Su histología es similar a la de la enfermedad de Bowen; la presencia de infiltración, nodularidad y ulceración indican progresión y, si la submucosa está infiltrada, el riesgo de diseminación linfática aumenta^{3,19}. El diagnóstico diferencial incluye enfermedad de Bowen, CCE y CCB, aunque este suele localizarse en el eje del pene^{1,3}.

El tratamiento tópico diario durante 4-5 semanas con 5-fluorouracilo tópico está asociado a tasas de curación altas sin prueba de recurrencia, pero son frecuentes los abandonos por producir eritema, edema e irritación local. La terapia combinada con crioterapia y 5-fluorouracilo tópico o láser puede ser un tratamiento alternativo^{1,19}. El imiquimod tópico aumenta la respuesta inmune natural y reduce la carga vírica. Aunque no existe un régimen estándar de tratamiento, se propone una duración mucho más prolongada que para el tratamiento de las verrugas genitales y añadir una fase de mantenimiento para prevenir recurrencias^{9,20}.

Son precisos seguimientos a largo plazo por riesgo de recurrencias y progresión a CCE. En estos casos, el tratamiento estándar es la cirugía micrográfica de Mohs, que preserva más tejido, o la cirugía de márgenes amplios: penectomía parcial o total^{3,19}.

Enfermedad de Bowen

La enfermedad de Bowen es un carcinoma *in situ* descrito por John Bowen en 1912, que se presenta como una placa generalmente única, de tamaño variable y crecimiento lento, con bordes bien definidos, eritematosa, descamativa y, a menudo, con zonas costrosas e incluso ulceradas²¹.

Es rara antes de los 30 años: la mayoría de los pacientes tienen más de 60 años. Puede presentarse en cualquier superficie mucocutánea, sobre todo en zonas fotoexpuestas, como los miembros inferiores, que es la localización más frecuente²¹. Sus factores etiológicos en el pene están asociados al VPH serotipo 16, pero también se han informado casos de evolución de queratosis seborreica, poroqueratosis y nevus de Becker^{1,22}.

El riesgo de progresión hacia un CCE es del 3-5% en las lesiones extragenitales y del 10% en las genitales²². La confirmación por biopsia debe obtenerse antes del tratamiento y la diferenciará de la psoriasis, eritroplasia de Queyrat, liquen plano erosivo y enfermedad extramamaria de Paget. La presencia de costras, despigmentación, erosiones y atrofia orienta a evolución a carcinoma^{9,22}.

Histológicamente se caracteriza por hiperqueratosis, paraqueratosis, coilocitosis, acantosis y células atípicas dispersas. La unión epidérmica dérmica está intacta, lo que la distingue del CCE invasivo^{3,9,22}.

En la elección del tratamiento debemos tener en cuenta el resultado estético y las preferencias del paciente. Las opciones de tratamiento incluyen crioterapia, cauterización, escisión, 5-fluorouracilo, radioterapia, láser CO₂, terapia fotodinámica e imiquimod^{1,9,22}.

Condiloma *accuminatum* gigante

Con una incidencia del 0,1% en la población general, el condiloma *accuminatum* gigante o tumor de Buschke-Lowenstein se presenta en hombres sexualmente activos en la tercera década de vida con un crecimiento verrugoso, exofítico, de aspecto similar a una coliflor. Está causado por los VPH de bajo riesgo 6 y 11, en cualquier zona de la región anogenital. En el pene suele localizarse en surco balano-prepucial, frenillo y en el eje del pene, si bien a veces se extiende hacia la uretra e incluso la vejiga. El tamaño de la lesión es variable; en ocasiones adquiere un tamaño gigante^{3,23}.

Dado que no hay forma certera y temprana de detectar verrugas genitales con potencial carcinogénico, el tratamiento precoz podría evitar la evolución a condiloma *accuminatum* gigante. Hasta el 12-50% pueden progresar lentamente a un CCE²³, con mayor riesgo en pacientes inmunodeprimidos^{23,24}. Como la invasión a menudo ocurre de forma local y solo puede detectarse después de una resección completa, este condiloma debe considerarse y tratarse como un cáncer *in situ* de bajo grado y, aunque la invasión focal es frecuente, las metástasis son infrecuentes²⁴.

El diagnóstico se confirma por biopsia, profunda si se sospecha carcinoma, al detectar el VPH y una histología típica con epitelio hiperplásico, paraqueratosis, atipia y pequeñas islas de epitelio escamoso atípico. Se recomiendan tomografías para descartar invasión profunda que pueda afectar estructuras arteriales de gran calibre^{3,24}.

La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección (glandectomía o penectomía). La cirugía micrográfica de Mohs, crioterapia, láser, interferón- α o retinoides sistémicos son alternativas^{23,24}, pero debe evitarse la radioterapia, ya que puede precipitar la transformación a carcinoma anaplásico³.

El pronóstico es malo porque el tumor puede continuar creciendo e invadiendo localmente. Incluso con tratamiento, se producen recurrencias hasta del 50% y transformación maligna progresiva, por lo que es necesario un seguimiento indefinido^{3,23}.

Virus del papiloma humano y cáncer genital

Se estima que el VPH es causa de una gran parte de los cánceres cervicales (96%), anales (93%), vaginales (64%) y penianos (48%)². El paciente debe ser informado de que las lesiones son de transmisión sexual, aconsejarle relaciones con preservativo e insistir en que sus parejas sexuales femeninas deben recibir atención para descartar VPH o lesión cervical^{7,18}.

A diferencia de la población femenina, no existen programas de detección del cáncer genital asociado al VPH en varones²⁵. Por ello, en 2009 el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades consideró la vacunación contra el VPH de los hombres como una opción, pero no recomendó la vacunación rutinaria hasta 2011^{3,7,26}.

La vacuna, bivalente, cuadrivalente y nonavalente, dependiendo de los serotipos de VPH a los que va dirigido, proporciona inmunidad mediada por células B a las proteínas de la cápside del VPH y, además, disminuye la carga vírica de los infectados²³.

Solo algunos programas públicos incluyen la vacuna VPH en hombres, tanto para aumentar la prevención en la población general mediante inmunidad de grupo como para proporcionar un beneficio directo en la prevención de enfermedades y cánceres relacionados con el VPH en varones²⁵. Su rentabilidad y eficacia se siguen evaluando^{5,25}.

En nuestro país no están unificadas las indicaciones y edades de vacunación en varones en las diferentes comunidades; en la nuestra, Galicia, desde julio de 2019 se utiliza la nonavalente (virus de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, y los no oncogénicos 6 y 11) hasta los 45 años en varones homosexuales, hombres y mujeres que ejercen la prostitución, en personas positivas para VIH o con síndrome de WHIM (enfermedad inmunitaria autosómica dominante caracterizada por verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis)²⁷.

Conclusiones

Existen muchos factores de riesgo en el desarrollo de lesiones premalignas en el pene, muchos de los cuales son modificables. Dado que las infecciones por VPH están en el origen del 50% de las lesiones premalignas, debemos aconsejar el uso de preservativo desde el inicio de las relaciones sexuales y administrar la vacuna VPH en adolescentes.

Al tratarse de lesiones poco frecuentes, es preciso un alto índice de sospecha para un diagnóstico y tratamiento precoces y para evitar su progresión a tumores agresivos ya que, en fases iniciales, por lo general, tienen buen pronóstico. Después del tratamiento, debido a las posibles recidivas y

progresión a carcinomas infiltrantes, es necesario un plan de seguimiento estricto de forma coordinada entre atención primaria y especializada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Seuma JM, de la Fuente MRG, Fernández-Armenteros JM, Ortiz RA, Novell VS. Lesiones genitales premalignas y malignas. *FMC*. 2018;25:270-80.
2. Douglawi A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol*. 2017;6:785-90.
3. Singhal R, Patel T, Pariath K, Vora R. Premalignant male genital dermatoses. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2019;40:97.
4. Hoekstra RJ, Trip EJ, Kate FJ, Horenblas S, Lock MT. Penile intraepithelial neoplasia: Nomenclature, incidence and progression to malignancy in the Netherlands. *Int J Urol*. 2019;26:353-7.
5. Douglawi A, Masterson TA. Penile cancer epidemiology and risk factors. *Curr Opin Urol*. 2019;29:145-9.
6. Hakenberg OW, Dräger DL, Erbersdobler A, Naumann CM, Jünnemann K-P, Protzel C. The diagnosis and treatment of penile cancer. *Dtsch Aertzblatt Online*. 2018.
7. Stratton KL, Culkin DJ. A contemporary review of hpv and penile cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30:245-9.
8. Cubilla AL, Velazquez EF, Amin MB, Epstein J, Berney DM, Corbishley CM. The World Health Organisation 2016 classification of penile carcinomas: A review and update from the International Society of Urological Pathology expert-driven recommendations. *Histopathology*. 2018;72:893-904.
9. Rodríguez-Pichardo A. Lesiones precancerosas del pene y miceláneas. *Monogr Dermatol*. 2012;25:122-9.
10. Chamli A, Souissi A. Lichen sclerosus [Internet]. *Stat Pearls*. 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855834>.
11. Pal D, Pal DK. Penile cutaneous horn. *Urol Ann*. 2020;12:80.
12. Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X. Porqueratosis. Revisión de su etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111:545-60.
13. Ekwueme KC, Zakhour HD, Parr NJ. Extramammary Paget's disease of the penis: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2009;3:4.
14. Cosgarea I, Zaremba A, Hillen U. Extramammärer Morbus Paget. *Der Hautarzt*. 2019;70:670-6.
15. Simonds RM, Segal RJ, Sharma A. Extramammary Paget's disease: A review of the literature. *Int J Dermatol*. 2019;58:871-9.
16. Subhadarshani S, Gupta V, Sarangi J, Agarwal S, Verma KK. Pseudoepitheliomatous, keratotic, and micaceous balanitis. *Dermatol Pract Concept*. 2019, e2020012.
17. Alcaide Carrascosa M, Pérez Wilson J, Castro A. Papulosis bowenoide en pene. *Arch Argent Dermatol*. 2016;66:118-21.
18. Chamli A, Zaouak A. Bowenoid papulosis [Internet]. *Stat Pearls*. 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539887>.
19. Antônio JR, Antônio CR, Trídico LA, Alves FT, Rollemberg I. Erythroplasia of Queyrat treated with topical 5-fluorouracil. *An Bras Dermatol*. 2016;91 5 suppl 1:42-4.
20. Yokoyama M, Egawa G, Makino T, Egawa K. Erythroplasia of Queyrat treated with imiquimod 5% cream: The necessity of regimen guidelines. *Clin Case Reports*. 2019;7:723-5.

21. Villalobos-Perozo R, Bucete B, Rojas J, Bermudez V. Enfermedad de Bowen del pene tratado exitosamente con imiquimod al 5% en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Arch Venez Farmacol y Ter.* 2013;32:25–8.
22. Nagakeerthana S, Rajesh G, Madhavi S, Karthikeyan K. Bowen's disease: Two case reports of a giant and dwarf lesions. *J Cancer Res Ther.* 2017;13:371.
23. Venter F, Heidari A, Viehweg M, Rivera M, Natarajan P, Cobos E. Giant condylomata acuminata of Buschke-Lowenstein associated with paraneoplastic hypercalcemia. *J Investig Med High Impact Case Reports.* 2018;6, 232470961875834.
24. Sporkert M, Rübben A. Buschke-Löwenstein-tumor. *Der Hautarzt.* 2017;68:199–203.
25. Brotherton JML, Giuliano AR, Markowitz LE, Dunne EF, Ogilvie GS. Monitoring the impact of HPV vaccine in males—Considerations and challenges. *Papillomavirus Res.* 2016;2:106–11.
26. Schlenker B, Schneede P. The role of human papilloma virus in penile cancer prevention and new therapeutic agents. *Eur Urol Focus.* 2019;5:42–5.
27. SERGAS. Vacinación en grupos de risco de todas as idades e en determinadas situacións [Internet]. Programa Galego de Vacinación. 2019. Disponible en: [https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/6140/Vacinación en grupos de risco_agosto2019.pdf](https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/6140/Vacinación%20en%20grupos%20de%20risco_agosto2019.pdf).