

Paciente con lesiones cutáneas por el uso crónico de la podofilina

Paciente con lesiones cutáneas por el uso crónico de la podofilina

*Gerzaín Rodríguez Toro
Adriana Motta*

RESUMEN

Hombre de 34 años, recibió tratamiento con podofilina para condilomas genitales, droga que continuó usando durante un año, aplicándose casi a diario, de manera obsesiva, en la cara, el glande y el periné. No presentó toxicidad sistémica sino local, con placas extensas, excoriadas, dolorosas y ulceradas, con mayor gravedad en el pene. Histológicamente todas estas lesiones mostraron grandes células vacuoladas, con cromosomas en metafase (células de la podofilina) junto con apoptosis extensa de los queratinocitos. En el glande hubo además una amplia inflamación liquenoide. Las complicaciones locales del uso de esta droga deben ser conocidas por el dermatólogo y advertidas al paciente. La histología es de conocimiento muy útil para el dermatopatólogo y el patólogo, para no confundirla con carcinomas intraepidérmicos como la papulosis bowenoide genital y para identificar el origen patogénico y toxidérmico de la lesión.

Palabras clave: toxicidad por podofilina, células de la podofilina.

CASO CLÍNICO

Hombre de 34 años de edad, soltero, músico. Consultó a un hospital un año antes por presentar lesiones verrucosas del pene que se diagnosticaron clínicamente como condilomas, para los cuales se le formuló podofilina. Desde entonces se aplica este medicamento casi a diario, una vez al día, en el pene, la región inguinal, la perianal y en la hemicara izquierda. Consulta ahora por lesiones en estos sitios, muy dolorosas, hasta el punto de obligarlo a

permanecer en su casa, incapacitado, durante los últimos dos meses.

Al examen físico se encontró un paciente aprehensivo, desconfiado, que colaboraba poco al interrogatorio. Presentaba placas hiperqueratósicas, costrosas, algunas con pápulas y vesículas periféricas, excoriadas o ulceradas, situadas en la hemicara izquierda, el labio inferior y la mucosa oral adyacente, el mentón, la región inguinal bilateral y la región perianal (Figura 1). En el pene presentaba una placa eritematosa con ulceración superficial, macerada, con reepitelización en algunas áreas, que comprometía el glande y el surco balanoprepucial (Figura 2). No se vieron signos clínicos de condilomatosis. Las lesiones sugirieron piodermatitis, pénfigo vegetante e histiocitosis X. Se tomaron biopsias de la cara, la región inguinal, la perineal y del glande. Se prescribió una crema esteroide y antibiótica para uso local y se le instruyó para suspender la podofilina y asistir a consulta psiquiátrica. Un mes después, sus lesiones no habían mejorado y el paciente continuaba aplicándose la podofilina, por lo cual se insistió en las recomendaciones mencionadas antes. No ha sido posible constatar la evolución posterior, pese a nuestro interés, porque el paciente no regresó a control.

Gerzaín Rodríguez, MD, Jefe Laboratorio de Patología Instituto Nacional de Salud, Docente Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

Adriana Motta, MD, Docente Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Hospital Simón Bolívar, Bogotá.

Correspondencia: Gerzaín Rodríguez, Instituto Nacional de Salud, calle 26 No. 51-60, A.A. 80080, Fax: 2200901, Bogotá, D.C., Colombia.

Email: grodriguez@hemagogus.ins.gov.co

Paciente con lesiones cutáneas por el uso crónico de la podofilina



Figura 1. *Placas costrosas serohemáticas del mentón, la mejilla, los labios, el surco y el espacio nasolabial; costras hemáticas en el labio inferior.*

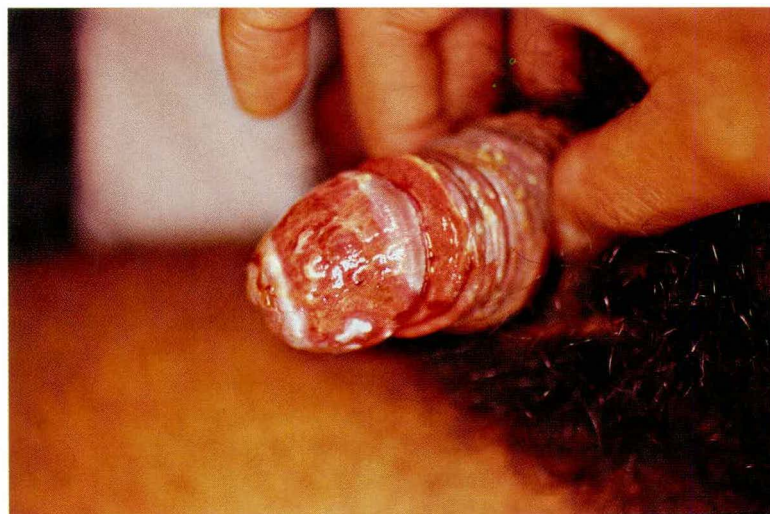


Figura 2. *Placa eritematosa, ulcerada, con áreas blanquecinas de reepitelización y zonas maceradas, que afectan el glande, el prepucio y el surco balanoprepucial.*

HISTOPATOLOGÍA

Las biopsias mostraron un cuadro semejante, excepto por la biopsia del glande. Presentaban hiperplasia epidérmica con hiperqueratosis acentuada, ortoqueratósica en la cara y con paraqueratosis notoria, sin capa granulosa, en las zonas inguinales y perineales. La necrosis apoptótica de queratinocitos se observó en todos los niveles del epitelio, pero en el tercio inferior era muy importante y a veces confluyente. Fue muy aparente la presencia de células grandes de citoplasma claro, con vacuolas diminutas, acúmulos cromosómicos basófilos, sin membrana nuclear, que corresponden a queratinocitos en metafase; representan las típicas células de la podofilina que se vieron en las biopsias inguinales y perineales hasta 15-25 por campo de 40 X (Figuras 3,4); fueron menos abundantes en las biopsias de la cara y del glande. En la dermis se vio infiltrado importante de linfocitos, con algunos polimorfonucleares, plasmocitos y melanófagos. La inmunohistoquímica para papilomavirus fue negativa en estas lesiones.

La biopsia del glande mostró ulceración extensa con polimorfonucleares en la superficie e infiltrado dérmico importante, liquenoide y profundo, linfohistioplasmocitario con melanófagos (Figura 5). En un extremo había epidermis

Paciente con lesiones cutáneas por el uso crónico de la podofilina

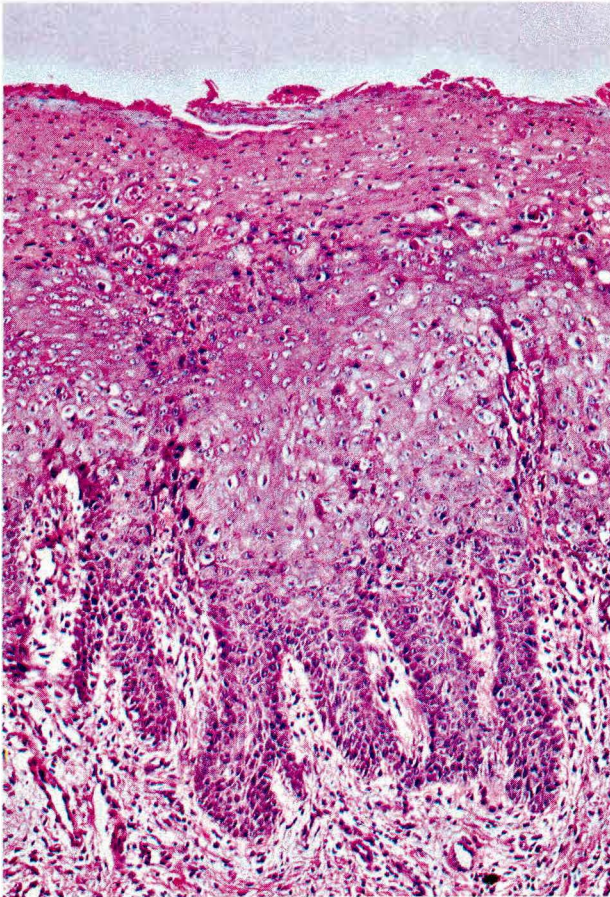


Figura 3. Se aprecia la hiperplasia, las células vacuoladas y abundantes queratinocitos necróticos redondeados, superficiales, que luego forman amplia paraqueratosis. En la dermis hay linfocitos perivasculares. HE 12.5X.

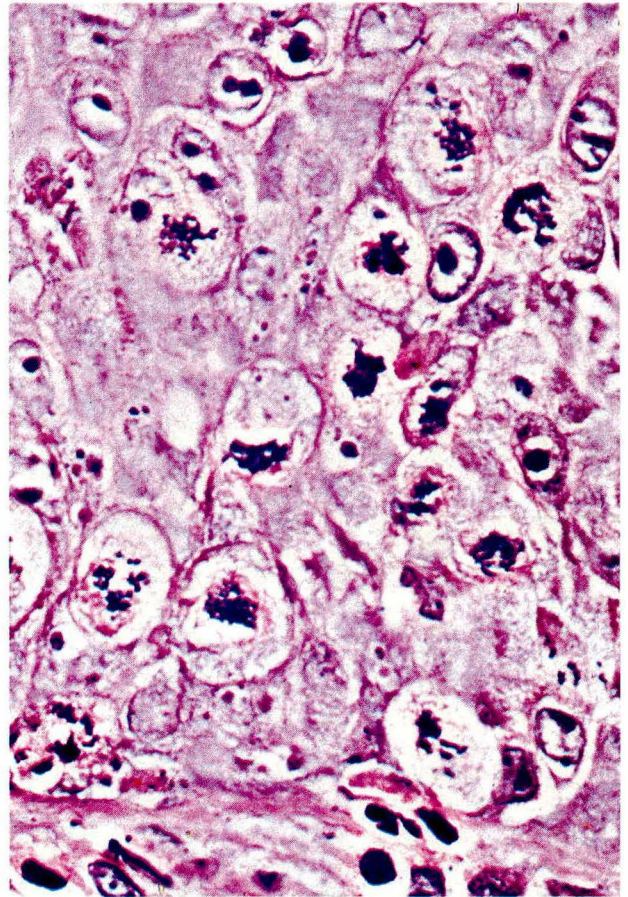


Figura 4. Típicos queratinocitos con cambio por podofilina, grandes de citoplasma vacuolado, cromosomas dispersos en metafase, suprabasales y malpighianos. Hay también algunos queratinocitos apoptóticos. La línea roja del extremo inferior de la fotografía es la membrana basal. HE 1000X.

conservada, paraqueratósica, con algunos queratinocitos apoptóticos y con pocas células grandes, claras, con mitosis detenida en metafase (Figura 6). Algunos conglomerados de células epiteliales necróticas se asemejan a las observadas en las lesiones antiguas por herpes virus, pero no demostramos en los cortes seriados inclusiones virales intranucleares en estas células, ni células epiteliales multinucleadas con inclusiones virales intranucleares; la inmunohistoquímica para herpes virus – 1 y 2 fue negativa.

COMENTARIO

La podofilina es una mezcla de resinas obtenidas de las raíces de varias especies de plantas denominadas *Podophyllum peltatum* para América del Norte y *Podophyllum emodi* para el Himalaya, que desde los años 40 figura como el medicamento más usado para tratar los condilomas acuminados¹⁻²; no tiene efecto contra otras verrugas producidas por papilomavirus. Un producto más

Paciente con lesiones cutáneas por el uso crónico de la podofilina

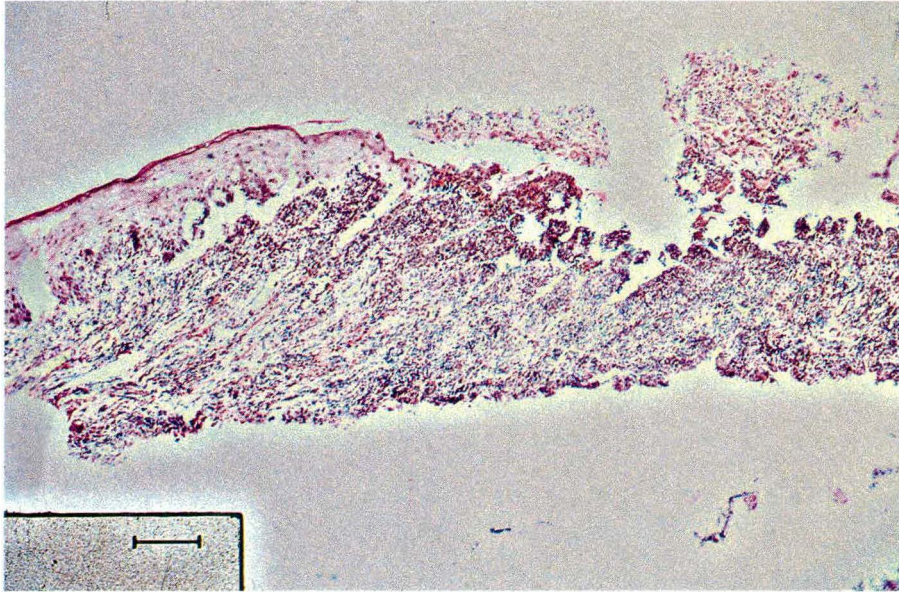


Figura 5. Biopsia del glande. Extensa úlcera bordeada por epitelio con queratinocitos vacuolados y apoptóticos. Se aprecia también una amplia banda inflamatoria liquenoide. HE 5X.

purificado de la podofilina es la podofilotoxina.¹ Se aplica en tinturas y lociones a diversas concentraciones, del 10, 20, 25 ó 50%, teniendo siempre cuidado para que no se extienda a la piel vecina sin lesión y que se lave el producto aplicado una vez que ha actuado por pocas horas, entre 3 y 12¹⁻³, puesto que tiene efectos locales adversos tales como la producción de eritema, edema, ardor y dolor, hasta quemaduras, erosiones y úlceras extensas³, como las presentadas por nuestro paciente. La toxicidad sistémica también puede ocurrir cuando se usa sobre áreas muy amplias y por tiempo prolongado, o sobre superficies mucosas⁴; en la mujer embarazada está contraindicada y debe usarse con precaución en los niños. La podofilotoxina, a diferencia de la podofilina, tiene más pureza, se conserva por más tiempo y es menos tóxica, local y sistémicamente.⁵ En la toxicidad sistémica ocurren parestesias, polineuritis, íleo

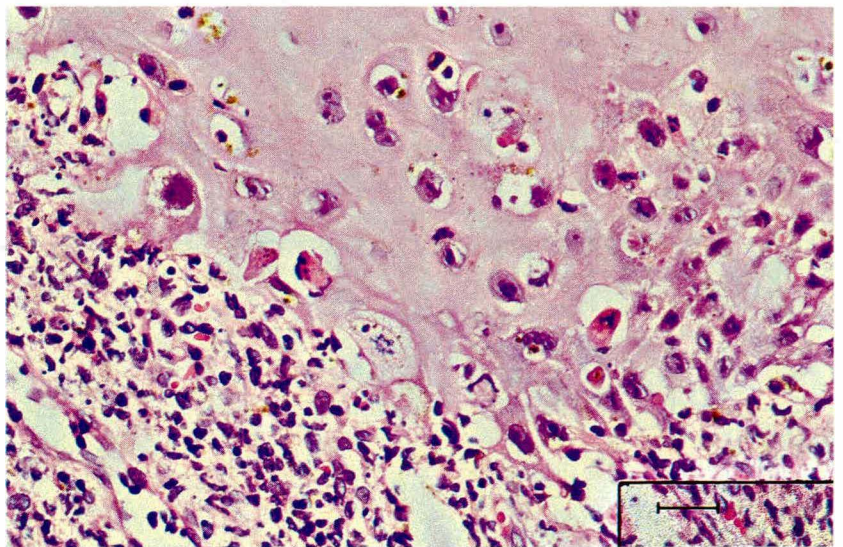


Figura 6. Mayor aumento del borde de la úlcera para mostrar la epidermis con numerosas células apoptóticas y células grandes vacuoladas de la podofilina en la capa basal. Se observa también el infiltrado liquenoide linfocitario con melanófagos. HE 40X.

Paciente con lesiones cutáneas por el uso crónico de la podofilina

paralítico, leucopenia y trombocitopenia, coma y muerte⁴. Este paciente no presentó indicios de toxicidad sistémica pese al uso prolongado de la droga, porque el área sobre la cual la aplicó no fue muy extensa.

En nuestro hospital usamos la podofilina al 20% en tintura de benjuí, 2 ó 3 veces por semana, y se advierte al paciente que debe hacerse lavado de la droga entre 5 y 6 horas después de aplicada; usualmente en dos a tres semanas se obtienen buenos resultados en nuestros enfermos, la mayoría de los cuales son pacientes con sida, con condilomas extensos y múltiples.

La podofilina ejerce su acción antiproliferativa en los condilomas, porque se une a la tubulina de los microtúbulos y detiene la mitosis de los queratinocitos en la fase G2 del ciclo celular¹, produciendo las "células de la podofilina", que son grandes, claras, con cromosomas en metafase; secundariamente se originan numerosos queratinocitos apoptóticos, o "disqueratósicos".^{1,6} Esta imagen celular puede confundir al patólogo y llevarlo a diagnosticar erróneamente un carcinoma *in situ* del tipo papulosis bowenoide genital^{1,3}, el cual se puede descartar conociendo el antecedente de aplicación local de la podofilina o porque en la epidermis alterada no se ve atipia nuclear.^{6,7}

La apoptosis resulta de la acción antibulina de la podofilina, efecto que también se ha demostrado con otras drogas que destruyen los microtúbulos, tales como la vincristina, la vinblastina, la colchicina y el arsénico.⁸ La proteína bcl-2 se opone a este efecto antimicrotúbulo.⁸

El etopósido (VP-16), un derivado semisintético de la podofilotoxina, usado por vía sistémica para el tratamiento de diversos tumores, entre ellos el sarcoma de Kaposi, puede producir cambios parecidos en la epidermis, con presencia de células semejantes a las "células de la podofilina"⁹; el busulfan, otra droga antitumoral, principalmente para la leucemia mieloide crónica, produce una

dermatitis psoriasiforme con células apoptóticas y "de la podofilina"⁷, semejantes a las aquí descritas.

Este paciente ilustra un ejemplo de mezcla entre iatrogenia y automedicación, con las complicaciones por el uso inadecuado y persistente de la podofilina, con interés para el clínico y el dermatopatólogo, quienes deben tener en cuenta las células escasas o muy numerosas detenidas en metafase y la apoptosis notoria, que, en conjunto, dan una imagen característica, diferenciable de un carcinoma escamocelular intraepidérmico. La notoria dermatitis liquenoide del glande, unida a los cambios epidérmicos inducidos por la podofilina, no la encontramos descrita previamente asociada con el uso de esta droga.

SUMMARY

A 34 year-old man received podophyllin treatment for genital warts. He persisted in using the drug for around a year, almost daily, in an obsessive manner, over the face, the glans penis, the groins and the perianal area. Local toxicity, instead of systemic toxicity developed, with the presence of painful, crusty, ulcerated and extense plaques, with higher severity on the penis. Histologic examination of these lesions showed large, vacuolated cells with mitotic figures in metaphase (podophyllin cells), together with numerous apoptotic keratinocytes. Extensive lichenoid inflammation was found on the glans penis, together with scant podophyllin cells.

Local complications associated with the use of this drug should be known by the dermatologist, and patients should be warned about its toxic effects. Knowledge of the histopathologic changes that this drug produces in the epidermis is very useful for the dermatopathologist, to avoid confusion with intraepidermic carcinomas such as bowenoid papulosis of the genitalia and to identify the toxidermic etiology of the lesion.

Key words: podophyllin toxicity, podophyllin cells.

Paciente con lesiones cutáneas por el uso crónico de la podofilina

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Krogh G. Topical treatment of penile condylomata acuminata with podophyllin, podophyllotoxin and colchicine. *Acta Dermatovenereol* 1978; 58:163-168.
2. Griffiths WAD, Wilkinson SPD. Topical therapy. En: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. *Textbook of Dermatology* Londres 1998:3557.
3. Von Krogh G, Hellberg D. Self-treatment using a 0.5% podophyllotoxin cream of external genital condylomata acuminata in women. *Sex Trans Dis* 1992, 19:180-184.
4. Habif T. Sexually transmitted viral infections. En: *Clinical Dermatology*, New York, Mosby Year Book 1996, 1996:300.
5. Krauss S, Stone K. Management of genital infection caused by human Papillomavirus. *Rev Infect Dis* 1990, 12:S620-632.
6. Wade TR, Ackerman AB. The effect of resin podophyllin on condiloma acuminatum. *Am J Dermatopathol* 1984, 6:109.
7. Ackerman AB, Guo Y, Vitale P. Clues to diagnosis in dermatopathology. *ASCP Press, Chicago* 1992:85-88.
8. Haldar S, Basu A, Groce CM. Bcl2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res.* 1997; 57:229-233.
9. Yokel BK, Friedman KJ, Farmer ER, et al. Cutaneous pathology following etoposide therapy *J Cutan Pathol* 1987, 14:326-330.