

Reportes de Casos

Medwave 2012 Oct;12(9):e5531 doi: 10.5867/medwave.2012.09.5531

Infección por papilomavirus humano y cáncer esofágico: reporte de caso

Human papillomavirus infection and esophageal cancer: a case report

Autores: Miguel A. Serra Valdés⁽¹⁾, Andrés W. Fojo Mallo⁽¹⁾, Nordal González Valera⁽¹⁾, Maritza Cardosa Samón⁽¹⁾, Marcelina García Tassé⁽¹⁾, Yordanka Y. Aleaga Hernández⁽¹⁾

Filiación: ⁽¹⁾Hospital General Docente "Enrique Cabrera", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba

E-mail: maserra@infomed.sld.cu

Citación: Serra MA, Fojo AW, González N, Cardosa M, García M, Aleaga YY. Human papillomavirus infection and esophageal cancer: a case report. Medwave 2012 Oct;12(9):e5531 doi: 10.5867/medwave.2012.09.5531

Fecha de envío: 5/6/2012

Fecha de aceptación: 12/8/2012

Fecha de publicación: 1/10/2012

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión externa por 3 revisores, a doble ciego

Palabras clave: infection by human papillomavirus, carcinoma of the esophagus, endoscopy, cytological techniques, biopsy

Resumen

Introducción. Actualmente se reportan más de 216 tipos de virus de papiloma humano (VPH), pero sólo 100 tipos han sido totalmente secuenciados. Son capaces de infectar las células de la capa basal de cualquier epitelio. Existe constancia del carácter oncogénico de los VPH. **Objetivo.** Describir con fines científico-documental para los profesionales y docentes un caso con infección esofágica por VPH y cáncer del esófago. **Caso Clínico.** Mujer de 63 años, raza negra, soltera, ama de casa, procedencia rural, fumadora, ingestión frecuente de bebida alcohólica. Cuatro meses antes del diagnóstico la paciente empieza a presentar de manera progresiva disfagia a sólidos y pérdida de peso. El estudio endoscópico alto demostró la presencia de una lesión proliferativa ulcerada en tercio medio del esófago. La biopsia esofágica demostró un carcinoma epidermoide. La citología sugestiva de infección por papilomavirus. **Discusión.** La papilomatosis esofágica previa con otros factores de riesgo contribuyó a la aparición del carcinoma esofágico. El estudio histopatológico concluyó el diagnóstico de carcinoma de células escamosas causado probablemente por infección por VPH. **Conclusiones.** La presente asociación es poco frecuente; pero posible de diagnosticar teniendo en cuenta la sospecha, factores de riesgo y recursos diagnósticos actuales.

Abstract

Introduction. Currently over 216 types of human papillomavirus (HPV) have been reported, but only 100 have been fully sequenced. They are able to infect cells of the basal layer of any epithelium. Evidence of HPV oncogenicity has been found. **Objective.** To describe a case of esophageal HPV infection associated to cancer of the esophagus. **Case report.** 63 years-old, African and rural origin, single, female housewife with the habit of smoking and frequent ingestion of alcohol. Four months before the diagnosis was established, the patient began to gradually develop dysphagia to solids and weight loss. Upper endoscopy shows a proliferative ulcerated lesion in the middle third of the esophagus. Biopsy is consistent with esophageal squamous cell carcinoma. Cytology is suggestive of papillomavirus infection. **Discussion.** Prior esophageal papillomatosis and other risk factors contributed to the occurrence of esophageal carcinoma. Histopathology was consistent with the diagnosis of squamous cell carcinoma probably caused by HPV infection. **Conclusion.** The association between papilloma virus and esophageal cancer is rare but can be diagnosed if it is suspected and other risk factors are present, as well as if there is access to modern diagnostic means.

Introducción

El papiloma de esófago es una entidad rara, con una incidencia que oscila entre 0,01% y el 0,04%. La vía de adquisición de esta infección viral la constituye con mayor frecuencia el sexo oral, no obstante se ha planteado como posible vía la ingestión de partículas celulares de lesiones verrugosas procedentes de las manos y localizaciones genitales. En los últimos años se reporta con mayor frecuencia y en estrecha relación con preferencias sexuales. Existen varios métodos de diagnóstico para detectar la infección por virus de papiloma humano (VPH) que van desde la citología y la histología, hasta las más modernas técnicas de biología molecular, con una alta sensibilidad y especificidad^{1,2}.

Se considera que el cáncer de esófago (CE) es una neoplasia asociada a los siguientes factores de riesgo: tabaquismo, alcoholismo, ingestión de alimentos muy calientes o muy fríos, reflujo gastroesofágico, ingestión de nitritos, fumadores de opiáceos, Plummer-Vinson, tilosis, deficiencias nutritivas, radiaciones, acalasia crónica, entre otros. El 50% se localiza en el tercio medio y la variedad histológica más frecuente es el carcinoma escamoso o de células escamosas. Este tumor cursa con disfagia mecánica progresiva como síntoma fundamental lo que afecta la alimentación del paciente y su deterioro progresivo^{3,4}. El adenocarcinoma es del tercio distal, generalmente aparece sobre la metaplasia intestinal del llamado esófago de Barrett, aunque también se asocia al alcohol y al tabaco. Tiende a ser ulcerado por lo que la disfagia no es el síntoma fundamental. Representa el 20% de los tumores malignos del esófago. Ambos aparecen a partir de la sexta década de la vida. El diagnóstico, aparte de una correcta historia clínica, se realiza mediante esofagograma baritado, endoscopia digestiva superior, biopsia, tomografía computarizada (TAC) y sobre todo con ultrasonografía endoscópica o eco-endoscopia como tecnología avanzada^{3,4}.

Existen evidencias de la presencia del VPH de alto riesgo en el CE descrito en investigaciones realizadas en los últimos 20 años y no necesariamente en enfermos inmunodeprimidos con otros virus. Infecta solamente las células epiteliales, engaña al sistema inmune produciendo cambios histopatológicos ante los cuales no reaccionan las células de defensa^{1,2,5,6,7}.

Motivados por la baja frecuencia de reportes de estos casos y con el objetivo tanto científico-documental para los profesionales de la práctica clínica, como docentes, describimos un caso de infección por VPH con cáncer esofágico, que aunque tiene varios factores involucrados en su aparición, consideramos que la infección viral fue determinante.

Caso clínico

Sujeto: mujer de 63 años, de raza negra, soltera, ama de casa y de procedencia rural. Hábitos tóxicos: fumadora de 2 cajetillas de cigarrillos diarias desde hace 50 años, ingestión frecuente de bebida alcohólica. Antecedentes

patológicos: hipertensión arterial, bronquitis crónica y cardiopatía isquémica. Motivo de ingreso: dificultad para tragar.

Historia de la enfermedad: a finales del mes de enero del año 2012 comienza con un dolor en el centro del pecho ligero y mantenido que se fue intensificando al tragar los alimentos, notando que tenía dificultad para tragar los alimentos sólidos. En este momento no acude al médico. En el transcurso de los meses, marzo-abril, del mismo año, esta sintomatología se exacerbó, notando dificultad ya para tragar hasta los líquidos, incluido la saliva, pérdida de unas 40 libras de peso en dos meses, decaimiento marcado, náuseas y pituita, por lo que fue hospitalizada para estudio.

Examen físico (datos relevantes). Peso actual 36 kg; talla 1,56 m; índice de masa corporal (IMC) 14,8% (desnutrida). Boca: torus palatino. Sistema respiratorio: tórax enfisematoso, disminución del murmullo vesicular sin estertores broncopulmonares. Frecuencia respiratoria 18 x min.

Análítica de laboratorio. Hematocrito: 39%; velocidad de sedimentación globular (VSG): 10mm/h; leucograma: 7,4x10⁹/l; glicemia: 3,2mmol/l; creatinina: 45mmol/l; colesterol: 4,49mmol/l; transaminasas glutámico pirúvica (TGP): 9UdsI; TGO: 11UdsI; proteínas totales: 50,6 g/l; albúmina: 32,8g/l; serología no reactiva; VIH negativo.

Radiografía del tórax. Área cardiaca normal. Corazón en gota, signos de enfisema pulmonar generalizado.

Radiografía contrastada de esófago, estómago y duodeno. Llama la atención que a nivel del 1/3 medio del esófago hay una estenosis, de trayecto anfractuoso, de aproximadamente 5 cm, de contornos irregulares por defecto de lleno (Figura 1).

Ecografía abdominal. Hígado de tamaño y textura normal, vesícula normal sin litiasis, ambos riñones normales, bazo y páncreas normales.

TAC de tórax y abdomen multicorte y con contraste oral. Se aprecia hacia el 1/3 medio del esófago, inferior a la bifurcación de la tráquea, un engrosamiento tumoral de la pared del mismo de aproximadamente 13,5 mm que produce estenosis significativa e irregular (Figura 2). Se observan bulas subpleurales diseminadas en ambos pulmones, mayores hacia los lóbulos superiores. Pequeño granuloma calcificado hacia la base pulmonar derecha. No adenopatías hiliares. No se aprecian adenopatías abdominales. No líquido libre en cavidad abdominal. Ligera hepatomegalia, no lesión focal nodular. No lesiones óseas secundarias. Marcados cambios degenerativos de columna lumbo-sacra.

Endoscopia digestiva alta. Duodeno: mucosa del bulbo algo congestiva, con discreto eritema. Estómago: normal. Esófago: a 25 cm de la arcada dentaria se visualiza una

lesión de aspecto irregular que protruye hacia la luz del órgano provocando prácticamente un cierre casi completo del calibre del mismo a este nivel. Dicha lesión con característica mamelonante, con formaciones en racimos, esfacelos y extremadamente friable a la toma de biopsia. Por encima de la lesión descrita se observan múltiples lesiones de variable tamaño, algunas planas y otras elevadas, no confluentes, de superficie regular y coloración blanco grisácea compatibles con lesiones por VPH. (Figura 3). Impresión diagnóstica: Neoplasia del 1/3 medio del esófago. Lesiones múltiples esofágicas por VPH. Se tomó frotis para citología y muestra para biopsia.

Citología 2012C-480. Sospechoso de malignidad. Células epiteliales con atipia nuclear marcada y células superficiales. Presencia de abundantes koilocitos con núcleos malignos, células necróticas y leucocitos sugestivo de infección por VPH. Correlacionar con fragmentos de biopsia.

Biopsia 2012B-1941. Diagnóstico histológico: carcinoma de células escamosas no queratinizante, infiltrante, ulcerado, con necrosis. Las alteraciones histológicas en la citología correlacionadas con la biopsia son sugestivas de infección por VPH.

Discusión

Los VPH son un grupo heterogéneo de virus pertenecientes a la familia *Papovaviridae*. Son partículas icosaédricas sin envoltura, con un diámetro aproximado de 55 nm, que contienen un genoma de ácido desoxiribonucleico (ADN) de doble cadena, circular, covalentemente cerrado, de 7.500 a 8.000 pares de bases. Vulgarmente, éstos son conocidos como los virus de las verrugas, y la mayor parte de la población sólo los asocia a los condilomas genitales. Actualmente se reportan más de 216 tipos; aunque en la actualidad sólo hay 100 tipos completamente secuenciados. Por su carácter oncogénico son clasificados en grupos de alto riesgo y de bajo riesgo^{1,2,5}.

Mucho de los conocimientos actuales de la biología de VPH y las enfermedades con que son asociados han dependido del uso de técnicas biológicas moleculares y no de estudios virológicos tradicionales. Estas técnicas han llevado a una comprensión de la organización del genoma de estos virus, las funciones de los diferentes genes y la multiplicidad. El genoma está constituido por aproximadamente 7.900 pares y se divide en 3 regiones fundamentalmente. Toda la codificación se encuentra en series de vertientes de DNA (marco abierto de lectura, siglas ORF del inglés open reading frame) a pesar de que todos comparten la misma organización genética.

Aunque las infecciones clínicas de VPH son las más conocidas por los profesionales, las subclínicas y las infecciones latentes asintomáticas probablemente sean las más comunes en la actualidad. El estudio de estos tipos de infecciones diferentes y su respectiva correlación epidemiológica no es bien entendida.

A partir de 1975 no solo se relaciona el VPH con el cáncer cérvico-uterino. Aparecieron en la literatura reportes de casos asociados al cáncer anorectal, de colon, bucal y esofágico. Las infecciones por VPH se clasifican desde entonces en genitales y no genitales. Existen más de 100 tipos de VPH bien identificados y otros no bien estudiados aún. Los tipos detectados en vías digestivas (segmento buco-orofaríngeo, esófago, colon y ano-recto) han sido: 6, 9, 11, 13, 16, 18, 20, 24, 25, 30, 33, 35, 45, 51 al 54, 57, DL231, DL416, DL428 y DL436^{1,2,5,7}.

Las infecciones genitales se describen como las más frecuentes en la práctica clínica (verrugas genitales y lesiones del cervix) por VPH. La transmisión es esencialmente por contacto directo y zonas traumáticas, aunque está demostrada la transmisión por vía de las manos al tocar lesiones en piel y genitales, partículas virales sobre objetos así como descamativas de lesiones que son aspiradas por vía respiratoria. La mayor vía de contagio es la genital-actividad sexual-sexo oral por lo cual su incidencia aparece en las edades de otras infecciones de transmisión sexual. No obstante existen otras vías de transmisión. Han sido infectados neonatos en el momento del parto y se ha producido enfermedad respiratoria por estos virus, aparte de lesiones cutáneas y mucosas. El contagio se describe también intrauterino por vía placentaria^{2,5,8,9,10}.

Para entender lo sucedido en este caso es necesario conocer que la proteína E2 viral es un modulador importante de la transcripción (factor de transcripción) y esta acción juega un papel importante en la réplica viral y promueve la transformación maligna en el tejido. La proteína E5 es localizada en la membrana celular y estimula la transformación del receptor de factor de crecimiento epidérmico y contribuye al poder oncogénico del VPH. La proteína E6 y E7 inhiben las funciones defensoras de tumores en los epitelios. Es por ello que estos virus tienen poder oncogénico que ha sido estudiado en los últimos 20 años. Provocan mayormente cambios displásicos y metaplásicos que culminan en carcinoma de células escamosas con diferentes localizaciones: genital, oro faríngeo, nasal, ano rectal, colon, esófago, vías respiratorias, conjuntiva ocular, piel. Pero tenemos que aclarar que en el proceso patogénico del virus influyen otros factores que interactúan como el tabaquismo, alcoholismo, anticonceptivos orales, cervicitis por otros agentes patógenos, estados de inmunodeficiencia por desnutrición, por fármacos, por otras enfermedades y no necesariamente por el VIH. Cultivar el virus y las técnicas serológicas no están disponibles para el diagnóstico de las infecciones de VPH en todas las instituciones de salud. Aunque la PCR cualitativa es altamente sensitiva, no está comercialmente disponible de forma universal por su costo^{1,2,5,11,12,13,14}. Relacionados con el cáncer esofágico son los subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35 y 45^{12,13,14}.

Las manifestaciones clínicas de este caso, que consistió fundamentalmente en la disfagia y el deterioro general al no poder nutrirse adecuadamente, sugirió la radiología con contraste, y posteriormente la endoscopia donde se descubren las lesiones papilomatosas esofágicas y se

diagnostica el cáncer esofágico. La tomografía axial computarizada (TAC) fue un complemento más por imágenes del mismo y de las relaciones anatómicas.

Un proceso multifactorial lo encontramos como probable justificación etiopatogénica de lo acontecido en esta paciente. Fue primera la papilomatosis esofágica por prácticas sexuales orales u otra vía de contagio de las descritas. Se sumó la acción de otros factores de riesgo como la edad, el hábito de fumar, alcoholismo y malnutrición, que terminaron con la aparición del carcinoma esofágico de células escamosas. Las alteraciones histopatológicas correlacionadas de la citología y biopsia apoyan el diagnóstico. En nuestro centro no disponemos del recurso de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en las muestras parafinadas para tipificar el VPH.

El pronóstico es malo a corto y mediano plazo por la localización del tumor, extensión y estructuras vecinas importantes y vitales aunque no se hayan demostrado metástasis hasta el momento^{11,14,15}.

Conclusiones

Ante evidencias clínicas o la sospecha de infección por VPH debemos ir a la búsqueda de neoplasias epiteliales de cualquier localización donde asienten lesiones por estos virus. El recurso tecnológico de la endoscopia debe ser utilizado, ya que permite la visualización de las lesiones por el virus, de cambios macroscópicos tumorales, la toma de frotis para estudio citológico y de biopsia. La asociación de lesiones por VPH y cáncer esofágico es poco frecuente, pero no escapa a la práctica clínica. El diagnóstico precoz permite un tratamiento oportuno para una mejor calidad de vida.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del artículo/investigación; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Serra también declara que ha realizado sido perito en su ámbito de especialización. El formulario puede ser solicitado contactando al autor responsable.

Aspectos éticos

Los autores declaran que la paciente reportada en la fotografía de la imagen endoscópica, ha firmado la "declaración de consentimiento de pacientes para publicar en *Medwave*".

Referencias

1. Kumar V, Fausto N, Abbas A. Molecular Basis of Cancer, Carcinogenic Agents and Their Cellular Interactions. En: Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2008. ↑
2. Kumar V, Fausto N, Abbas A. Human Papillomaviruses. En: Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2008. ↑
3. Kumar V, Fausto N, Abbas A. The gastrointestinal tract: Malignant Tumors. En: Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2008. ↑
4. Mandado Sara, Leonard Ibrahim, Amores Sánchez Isis, Dominguez Carlos, González Nery, Paniagua Manuel et al. Infección por Papilloma virus humano (PVH) en carcinomas colorrectales. Rev Panam Infectol 2004;6(3):26-33. ↑ | [Link](#) |
5. Mandell GL, Bennett JE, Dollin R. Papillomaviruses. En: Principios y práctica de enfermedades infecciosas. 6 ed. Madrid, España: Elsevier, 2005:1841-1851. ↑
6. Reina JC, Muñoz N, Sánchez GI. El estado del arte en las infecciones producidas por El Virus del Papiloma Humano. Colomb Méd. 2008 Abr-Jun; 39(2):189-195. ↑ | [Link](#) |
7. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/1-10. Epub 2006 Jun 23. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. Lancet Infect Dis. 2006 Jan;6(1):21-31. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Gutiérrez RA, Colacino MC, Picconi MA, Alonio V, Teysié A, Keszler A. Detección y tipificación del HPV en lesiones orales. Dermatol Ar. 2006;12(2):114-119. ↑ | [Link](#) |
10. Vasallo FJ, López-Pintor R, De Arriba L, Hernández G, López AF. Papiloma oral. Cient Dent 2009 Ago;6(2):123-125. ↑ | [Link](#) |
11. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papilloma viruspositive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008 Feb 20;100(4):261-9. Epub 2008 Feb 12. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Matsha T, Donninger H, Erasmus RT, Hendricks D, Stepien A, Parker MI. Expression of p53 and its homolog, p73, in HPV DNA positive oesophageal squamous cell carcinomas. Virology. 2007 Dec 5;369(1):182-90. Epub 2007 Aug 29. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Huamán M, Beltrán B, Osorio F, Palomino A, Jáuregui F. Cáncer de esófago y papilomavirus humano 16 en un paciente trasplantado renal del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú: primer reporte latinoamericano de un caso y revisión de la literatura. Acta Med Per 2008, 24(5):224-228. ↑ | [Link](#) |

14. Dreilich M, Bergqvist M, Moberg M, Brattström D, Gustavsson I, Bergström S, et al. High-risk human papilloma virus (HPV) and survival in patients with esophageal carcinoma: a pilot study. *BMC Cancer*. 2006 Apr 18;6:94. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |

15. Castillo A, Aguayo F, Koriyama C, Torres M, Carrascal E, Corvalan A, et al. Human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma in Colombia and Chile. *World J Gastroenterol*. 2006 Oct 14;12(38):6188-92. ↑ | [PubMed](#) | [Link](#) |

Figuras



Figura 1. Radiografía del esófago contrastada. Zona de estenosis irregular con defecto de lleno.

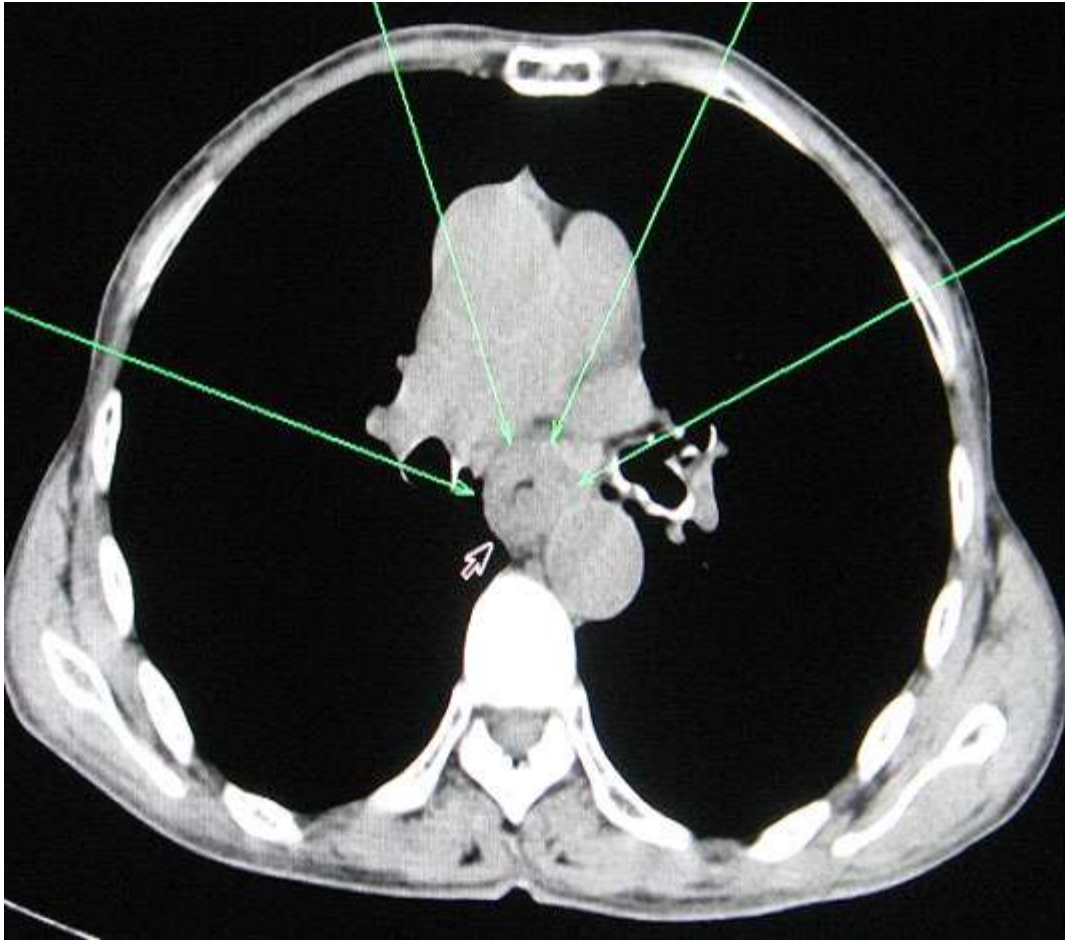


Figura 2. TAC multicorte Tórax. Señalado la estenosis tumoral esofágica.

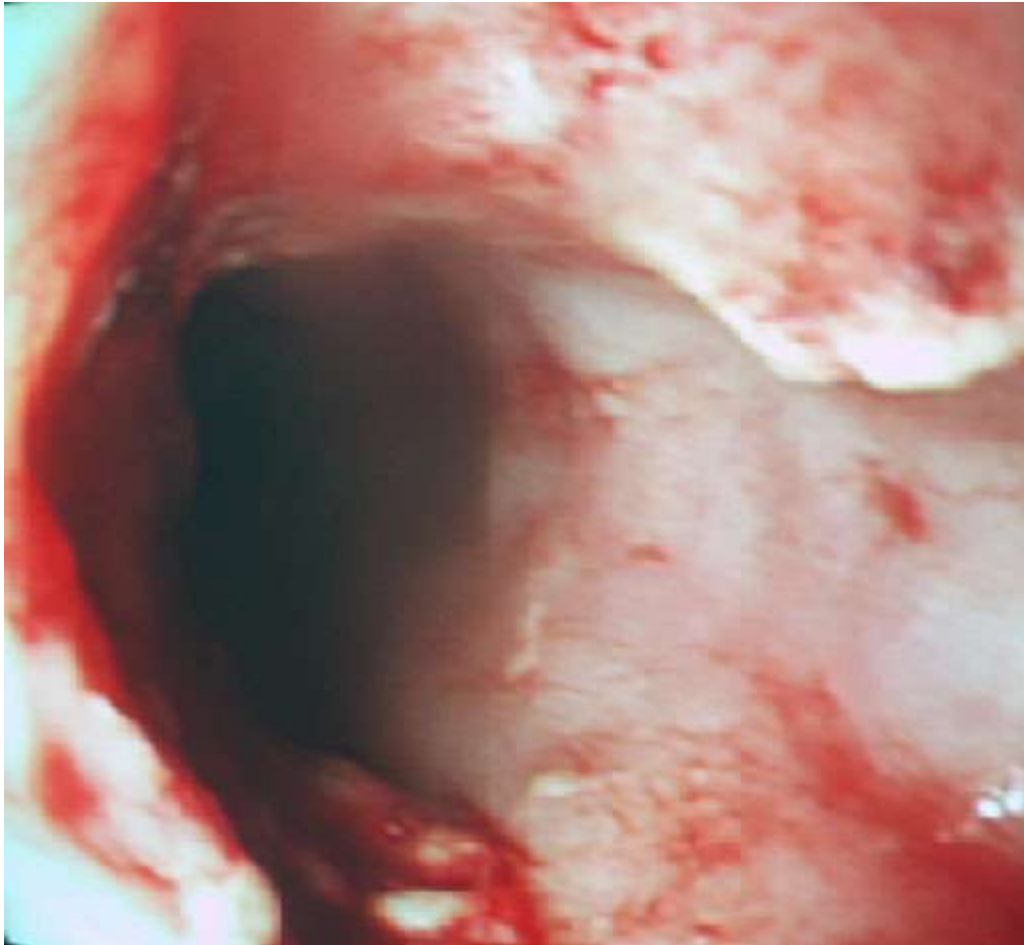


Figura 3. Endoscopia. Lesiones esofágicas del VPH y del carcinoma (abajo e izquierda y al fondo estenosando).

Correspondencia a:

⁽¹⁾Hospital General Docente Enrique Cabrera
Departamento de Epidemiología Hospitalaria
Calzada de Aldabó 11117, Esquina E
Altahabana, Municipio Boyeros
La Habana, Cuba



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.