

CASO CLÍNICO

Tumor de Buschke – Löwenstein: um caso em doente com coinfeção Vírus da imunodeficiência humana e Vírus papiloma humano

Liliana Santos^{a,*}, Nuno Borges^b, Susana Nunes^b, Jaime Ramos^a,
Carlos Almeida^b e Isabel Paixão^b

^a Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Hospital Santo António dos Capuchos, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Hospital Santo António dos Capuchos, Lisboa, Portugal

Recebido a 13 de julho de 2010; aceite a 18 de novembro de 2010

Disponível na Internet a 30 de junho de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Tumor de Buschke-Lowenstein;
Condiloma acuminatum;
Vírus papiloma humano;
Vírus da imunodeficiência humana

KEYWORDS

Buschke-Lowenstein-tumor;
Condyloma acuminatum;
Human immunodeficiency virus;
Human papillomavirus

Resumo O tumor de Buschke-Löwenstein (TBL) é uma variante rara de *condiloma acuminatum* que possui comportamento maligno pelo crescimento local, mas não apresenta potencial metastático. Afeta primariamente a área genital e, menos frequentemente a região perianal. Os fatores de risco para o seu desenvolvimento incluem a terapêutica imunossupressora e a infeção VIH. Possui elevada taxa de recorrência e de transformação maligna, sendo a cirurgia o tratamento inicial recomendado. Apresenta-se um caso de TBL perianal e anal num doente com infeção VIH cuja histologia não revelou transformação maligna e para o qual a terapêutica cirúrgica isolada foi eficaz. Revê-se o conhecimento atual sobre esta entidade tendo em atenção a história natural nos indivíduos infetados pelo VIH.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Buschke-Löwenstein tumor: A case in a patient coinfecting with Human immunodeficiency virus and Human papillomavirus

Abstract The Buschke-Löwenstein tumor (TLB) is a rare variant of *condyloma acuminatum* that presents local malignant behavior but no metastatic potential. It affects primarily the genital area and less frequently the perianal region. Risk factors for its development include immunosuppressive therapy and HIV infection. This tumor has a high rate of malignant transformation and the recommended initial treatment is surgery. We present a case of perianal and anal TBL in a HIV patient whose histology revealed no malignant transformation and that was treated successfully with surgery alone. We review the current knowledge about this entity taking into account its natural history in individuals infected with HIV.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: llilibracao@gmail.com (L. Santos).

Introdução

O tumor de Buschke-Löwenstein (TBL), também designado por *condiloma acuminatum* gigante, é uma variante rara de condiloma que se apresenta clinicamente como uma lesão tumoral extensa na região genital, anal e/ou perianal. Foi descrito pela primeira vez em 1896 por Buschke numa lesão do pénis^{1,2}. Desde então, foram publicados vários casos clínicos, a maioria em localização genital. Este tumor, com alta taxa de transformação maligna, comporta-se localmente como uma neoplasia com capacidade de invasão das estruturas adjacentes, apesar de apresentar características histológicas benignas e de não ter potencial metastático³. A cirurgia é considerada a melhor opção terapêutica inicial pela maioria dos autores, mas o tumor possuiu uma alta taxa de recorrência pós-cirúrgica.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 35 anos, caucasiano, observado em agosto de 2007 em consulta de Proctologia por vegetação perianal, proctalgia, proctorreia e incontinência anal passiva com 10 meses de evolução. Referia consumo etanólico (100 g/dia) desde os 18 anos. O doente tinha hepatite crónica C e infeção VIH-1 diagnosticadas aos 28 anos, apresentando na altura da consulta uma contagem de 67 células CD4/ μ l. Estava medicado com lamivudina, estavudina e efavirence.

Ao exame proctológico apresentava uma volumosa lesão vegetante e infiltrativa ocupando a região perianal e o canal anal (fig. 1). O diagnóstico histológico da lesão revelou *condiloma acuminatum*, sem transformação maligna (fig. 2).

Efetuiu uma ressonância magnética (RM) pélvica que revelou uma lesão expansiva, exofítica em relação ao canal anal, com 10 x 6 cm de diâmetro, contactando com o esfíncter anal externo na sua porção superior (fig. 3).

Foi submetido a ressecção cirúrgica (fig. 4), tendo as lesões condilomatosas residuais sido tratadas com imiquimod tópico e crioterapia. O exame anatomopatológico da peça operatória mostrou *condiloma acuminatum*, confirmando a ausência de transformação maligna.



Figura 1 Lesão vegetante envolvendo a região perianal e o canal anal, com cerca de 10 cm de diâmetro.

Doze meses após a cirurgia encontrava-se assintomático e não apresentava lesões ao exame objetivo (fig. 5). A reavaliação clínica, com ecografia endorectal e RM pélvica (fig. 5) não revelaram recorrência da doença.

Discussão

Apresentamos um caso raro de TBL perianal e anal, em doente jovem com hábitos etanólicos e infeção VIH, 2 fatores de risco descritos para o aparecimento desta lesão, que foi tratado cirurgicamente com sucesso.

O TBL é uma lesão genital ou perianal volumosa com características histológicas de *condiloma acuminatum*. Foi descrito pela primeira vez em 1896, mas foi definida como entidade nosológica, com a designação de «*carcinomalike condylomata acuminata*» apenas em 1925 por Buschke e Löwenstein^{1,2}. Nessa data ficaram também estabelecidas as

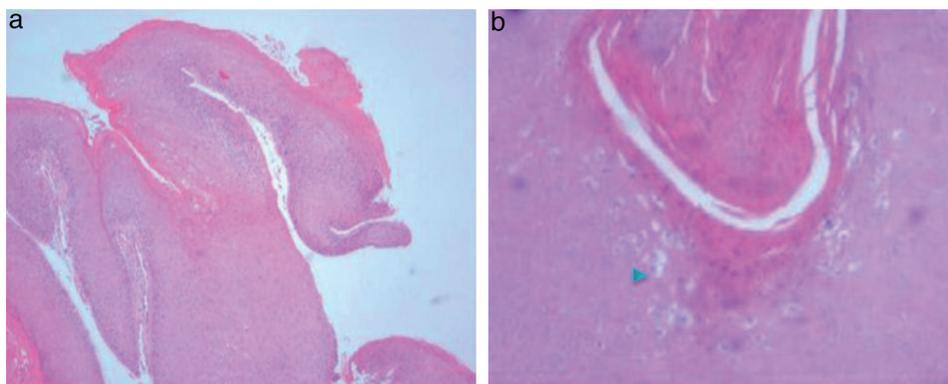


Figura 2 Exame histológico (Hematoxilina & Eosina) das biopsias da lesão perianal. Na imagem da esquerda (2a), observa-se hiperqueratose e papilomatose marcadas; na imagem da direita (2b), observam-se múltiplos coilócitos (seta), que correspondem a células vacuolizadas de núcleo basófilo, sugestivas de infeção por vírus papiloma humano. Estas alterações permitem o diagnóstico de *condiloma acuminatum*. Não se identificaram células malignas.

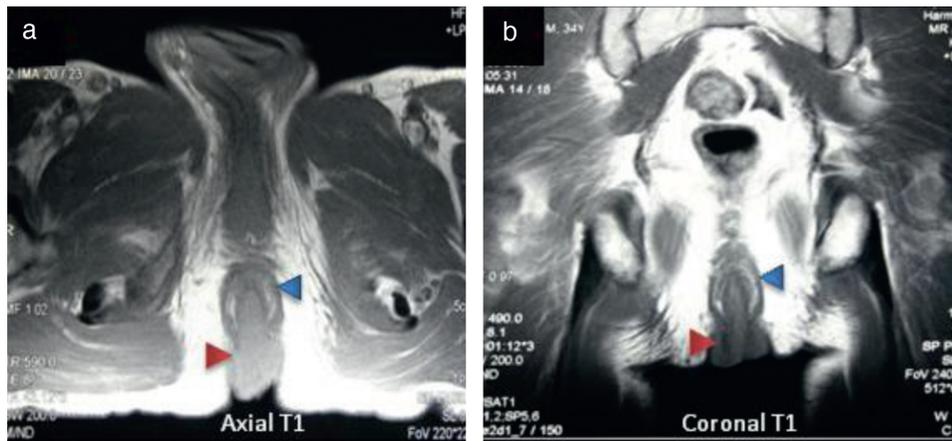


Figura 3 Ressonância magnética (RM) pélvica que mostra lesão expansiva, exofítica em relação ao canal anal, (seta vermelha) com 10 × 6 cm de diâmetro, que contacta com o esfíncter anal externo na sua porção superior (seta azul).

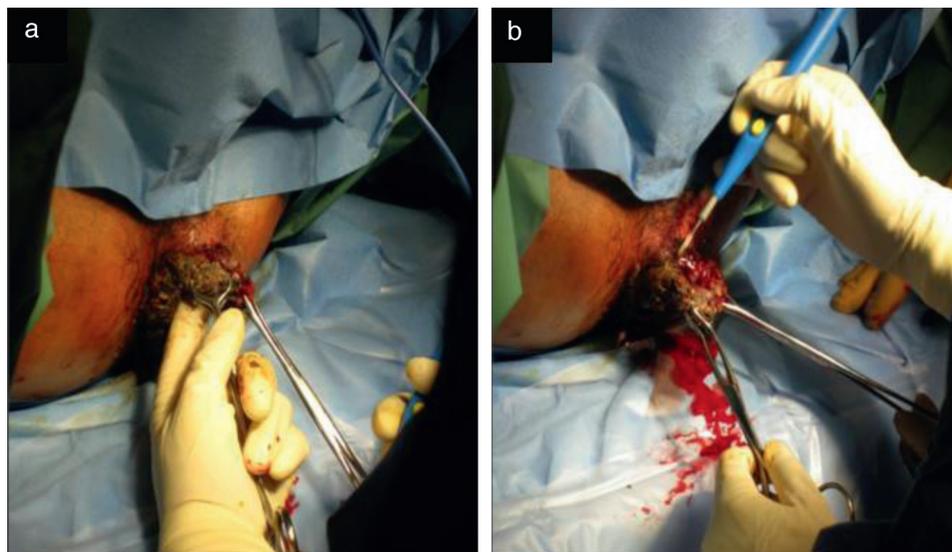


Figura 4 Imagens de ressecção cirúrgica.

principais diferenças entre o TBL, o *condiloma acuminatum* simples e o carcinoma pavimento celular do ânus (SCC), 3 entidades com características clínicas semelhantes mas com comportamento biológico e características histológicas diferentes^{3,5}.

O tumor localiza-se mais frequente na área genital. Afeta predominantemente a vulva e a área balanoprepucial, mas pode atingir o escroto, a bexiga ou o reto.

O envolvimento anorretal e perianal é raro e estão descritos pouco mais de 50 casos. Numa meta-análise de TBL



Figura 5 Exame objetivo (5a) e ressonância magnética (RM) pélvica (5b e 5c), realizadas um ano após a cirurgia, que não mostram lesões.

anorretais publicados na literatura inglesa, no período de 1958 a 2000, foram encontrados apenas 51 casos. A doença foi mais frequente nos homens (*ratio* masculino/ feminino 2,7:1), a idade média de diagnóstico foi de 43,9 anos⁴.

A sua etiologia, patogênese e história natural não estão completamente esclarecidas. Há evidência de que seja causado pelo vírus papiloma humano (HPV), estando implicados os tipos 6 e 11. Os fatores de risco descritos são a imunossupressão (quimioterapia, corticoterapia, diabetes *mellitus* e infecção VIH), a gravidez, o consumo de álcool e tabaco, a má higiene local e a infecção pelo vírus *Herpes simplex*^{5,8}.

Não está esclarecido se o *condiloma acuminatum*, o TBL e o SCC representam entidades clínicas separadas ou um espectro contínuo de evolução, promovido por cofatores carcinogênicos do *condiloma acuminatum* para TBL e deste para o SCC^{3,5}. O comportamento biológico do TBL é intermédio entre o condiloma simples e o SCC, possuindo crescimento lento, sofre transformação maligna em 30-56% dos casos, num período médio aproximado de 5 anos, e raramente metastiza. O TBL pode ser localmente muito invasivo, estendendo-se para os órgãos pélvicos e estruturas ósseas e complicar-se de infecção, abscesso ou fistulização⁵⁻⁷.

A história natural do TBL no doente VIH é pouco conhecida e estão descritos poucos casos na literatura. Contudo, está estabelecido que a competência imunológica do doente desempenha um papel importante na infecção pelo HPV: as doenças anogenitais causadas pelo HPV são mais frequentes em doentes com infecção por VIH e imunodeprimidos e o risco de desenvolver carcinoma anal é maior nos doentes coinfectados com VIH e HPV⁸. Parece existir uma interação complexa entre o VIH, o HPV e os mecanismos imunológicos da mucosa local: o VIH aumenta a transcrição do HPV e este provoca diminuição do número de magrófagos, células de Langerhans e células CD4 na mucosa, com consequente diminuição do controlo imunológico local da infecção HPV e aumento da proliferação deste vírus^{8,9}.

Também o efeito da terapêutica antirretroviral (TARV) no curso clínico do TBL não foi estudado sistematicamente. A TARV não inibe a replicação do HPV e pode até ter efeito paradoxal, precipitando o aparecimento de TBL em doentes com infecção prévia pelo HPV^{8,9}. Em 2003, Moussa et al. descreveram um caso de desenvolvimento de TBL numa doente com condilomas perianais e infecção VIH, após TARV e restabelecimento da imunidade. Os autores consideram que poderá tratar-se de um síndrome de restauração imunoinflamatória, relacionada com o aumento de células imunológicas que promovem uma resposta atípica à infecção já existente por HPV, com consequente desenvolvimento de uma lesão tumoral de grandes dimensões⁹.

O diagnóstico do TBL exige a realização de biópsia que deverá ser suficientemente grande e profunda, para permitir o diagnóstico histológico e avaliar a presença de focos de células malignas. No exame histológico, o TBL distingue-se do *condiloma acuminatum* simples pela sua marcada proliferação e penetração profunda nos tecidos adjacentes e, do SCC pela ausência de invasão da membrana basal e capacidade de metastização (critérios de Buschke-Löwenstein)³⁻⁵.

O estadiamento deverá ser efetuado com TC ou RM pélvica que permitem caracterizar a extensão da lesão antes do tratamento.

O tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível, para prevenir invasão e destruição local dos tecidos bem como para evitar a transformação maligna.

As modalidades terapêuticas existentes incluem a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia e a imunoterapia mas nenhum dos métodos é universalmente eficaz¹⁰⁻¹⁴.

Não há *guidelines* que orientem a decisão terapêutica, mas a escolha inicial é geralmente a excisão cirúrgica. A cirurgia, para além do tratamento, permite também a obtenção de amostras amplas de toda a lesão para exame histológico e avaliação de transformação maligna. A ressecção abdominoperineal é preconizada em doentes com lesões extensas, infiltração do esfíncter anal ou pélvica e/ou transformação maligna, dada a elevada taxa de recorrência nestas situações^{5,10}.

A radioterapia está descrita como terapêutica de recurso em doentes que recidivaram após tratamento cirúrgico, podendo também ser utilizada como terapêutica neoadjuvante na doença localmente avançada ou em doentes não candidatos a cirurgia. Este método é pouco eficaz quando utilizado isoladamente e pode complicar-se de fibrose e estenose do canal anal. Alguns estudos sugerem que pode induzir transformação anaplásica da lesão, pelo que a maioria dos autores recomenda o uso de doses elevadas de radiação, para minimizar o risco de aparecimento de novas mutações^{10,13,14}.

A quimioterapia neoadjuvante é recomendada por alguns autores nos casos de doença localmente avançada que impeça a ressecção com margens de segurança. Têm sido utilizados a mitomicina, o 5-fluoruracilo e a bleomicina¹⁴.

A imunoterapia, utilizando o interferon clássico alfa 2b sistémico, intralesional ou tópico, baseia-se na hipótese de etiologia viral e tem em conta as ações antiproliferativa, antiviral e imunomoduladora do fármaco. A utilização intralesional tem demonstrado maior taxa de eficácia (até 45-60%), mas com elevadas taxas de recorrência (47 a 62%) e de efeitos secundários¹⁰⁻¹².

O podofilino, o ácido tricloroacético e o imiquimod de aplicação tópica, apesar de eficazes em condilomas perianais simples e pequenos, não têm eficácia comprovada nas lesões de TBL, pelo que não devem ser utilizados^{5,10}.

É necessário um seguimento periódico para identificar e tratar precocemente as recorrências. O risco de recorrência após a excisão é de 60-66% (tempo médio de 10 meses) e as complicações não são desprezáveis, nomeadamente infecção da ferida operatória e dificuldade de cicatrização¹⁰. A taxa de mortalidade é de 20-30%. O prognóstico é mau nos doentes não tratados, uma vez que o tumor, apesar de ter crescimento lento, é fatal por envolvimento dos órgãos adjacentes. Quando adequadamente tratado, o prognóstico é favorável^{4,6}.

No presente caso, as características clínicas, com volumoso tumor ocupando toda a região perianal e canal anal, associadas aos achados no exame histológico de lesões de hiperqueratose, papilomatose e coilocitose, confirmam o diagnóstico de TBL. A presença de coilócitos, alterações celulares típicas da infecção pelo HPV, apoia a hipótese do papel deste vírus como agente etiológico. A imunossupressão marcada do doente (67 células CD4/ μ l) resultante da infecção pelo VIH terá também contribuído como fator pre-disponente para o aparecimento da lesão.

Neste caso, a idade de apresentação foi cerca de 10 anos inferior à idade média referida na literatura, acompanhando a tendência atual para o TBL ocorrer em idades mais precoces⁵. O facto de ser uma doença de curta duração (10 meses de evolução) terá contribuído para a inexistência de focos de malignidade e para a eficácia duradoura da terapêutica cirúrgica.

Este caso reforça o papel da coinfeção VIH e HPV no desenvolvimento do TBL, bem como da importância do tratamento cirúrgico no tratamento destes tumores.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Buschke A. Condyloma acuminata. Em: Neisser A, editor. *Stereoscopischer medicinischer atlas*. Kassel, Alemanha: T Fisher; Plate; 1896. p. 61.
2. Buschke A, Löwenstein L. *Über carcinomähnliche condylomata acuminata des penis*. *Klin Wochenschr*. 1925;4:1726-8.
3. Bogomoletz WV, Potet F, Molas G. Condyloma acuminatum, giant condyloma acuminatum (Buschke-Loewenstein tumor) and verrucous squamous carcinoma of the perianal and anorectal region: a continuous precancerous spectrum? *Histopathology*. 1985;9:1155-69.
4. Chu QD, Vezeridis MP, Libbey NP, Wanebo HJ. Giant condyloma acuminatum (Buschke and Lowenstein tumor) of the anorectal and perineal regions. Analysis of 42 cases. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:950-7.
5. Trombetta LJ, Place RJ. Giant condyloma acuminatum of the anorectum: trends in epidemiology and management: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1878-86.
6. Creasman C, Haas PA, Fox Jr TA. Malignant transformation of anorectal giant condyloma acuminatum (Buschke- Lowenstein tumor). *Dis Colon Rectum*. 1989;32:481-7.
7. Prasad ML, Abcarian H. Malignant potential of perianal condyloma acuminatum. *Dis Colon Rectum*. 1980;23:191-7.
8. Mudrikova T. HPV-related anogenital disease and HIV infection: not always 'ordinary' condylomata acuminata. *Neth J Med*. 2008;66:98-102.
9. Moussa R, Stephenson I, Fisk P, Dhar J, Nicholson KG, Wiselka MJ. Buschke-Lowenstein lesion: another possible manifestation of immune restoration inflammatory syndrome? *AIDS*. 2004;18:1221-3.
10. De Toma G, Cavallaro G, Bitonti A, Polistena A, Onesti MG, Scuderi N. Surgical management of perianal giant condyloma acuminatum (Buschke-Löwenstein tumor). *Eur Surg Res*. 2006;38:418-22.
11. Geusau A, Heinz-Peer G, Volc-Platzer B, Stingl G, Kirnbauer R. Regression of deeply infiltrating giant condyloma (Buschke-Lowenstein tumor) following long-term intralesional interferon alfa therapy. *Arch Dermatol*. 2000;136:707-10.
12. Browder JF, Araujo OE, Myer NA, Flowers FP. The interferons and their use in condyloma acuminata. *Ann Pharmacother*. 1992;26:42-5.
13. Sobrado CW, Mester M, Nadalin W. Radiation-induced total regression of a highly recurrent giant perianal condyloma. Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:257-60.
14. Tytherleigh MG, Birtle AJ, Cohen CE, Glynn-Jones R, Livingstone J, Gilbert J. Combined surgery and chemoradiation as a treatment for the Buschke-Löwenstein tumour. *Surgeon*. 2006;4:378-83.