

Hipopigmentación genital similar a vitíligo tras tratamiento con imiquimod 5%



Genital Vitiligo-like Hypopigmentation After Treatment With 5% Imiquimod

Sra. Directora:

El imiquimod es una amina imidazoquinolina de uso tópico, ampliamente utilizada en el campo de la dermatología. Es un modificador de la respuesta biológica con actividad antitumoral, antiviral e inmunomoduladora¹. Está indicado desde 1997 para el tratamiento de las verrugas genitales, obteniendo posteriormente aprobación para el carcinoma basocelular superficial y las queratosis actínicas, con diferentes esquemas terapéuticos según la enfermedad. La ficha técnica del fármaco recoge la posibilidad de una hipopigmentación «ligera o moderada» tras su uso², sin embargo, la pérdida total de pigmento no se describe entre los posibles efectos adversos y toma especial relevancia cuando la región genital se ve implicada.

Casos clínicos

Un varón de 45 años, fototipo IV, sin antecedentes personales de interés, consultó por verrugas genitales de un año de evolución. Se realizó despistaje de otras infecciones de transmisión sexual (ITS) y se aplicó crioterapia. Dos meses más tarde, dado que las lesiones no se habían resuelto, se administró un nuevo ciclo de crioterapia, y se le indicó la posibilidad de realizar tratamiento con imiquimod 5%, 3 días alternos en semana si las verrugas no remitían. Ante la persistencia de las lesiones, el paciente inició tratamiento con imiquimod 5% y completó 16 semanas del mismo. En la siguiente revisión se pudo comprobar la resolución completa de las verrugas y la presencia de unas máculas acrómicas a nivel de prepucio y cuerpo del pene, más evidentes a la luz de Wood (fig. 1). El resto de la exploración física no mostró hallazgos relevantes, y se solicitó un análisis de sangre (incluyendo hormonas tiroideas, anticuerpos anti-tiroideos y anticuerpos antinucleares) que mostró valores dentro de la normalidad. Tras 4 años de seguimiento las lesiones se han mantenido estables, sin tratamiento, y no ha presentado pérdida de pigmento en otras localizaciones.

Una mujer de 41 años, fototipo IV, sin antecedentes personales de interés, acudió a consulta por verrugas vulvares y perineales de un mes de evolución. Se realizó despistaje de otras ITS y citología de cérvix, pautándose tratamiento con imiquimod 5%, 3 días alternos en semana. En la siguiente revisión había completado 16 semanas de tratamiento con resolución de las lesiones verrugosas. La exploración genital puso de manifiesto la existencia de unas manchas blanco lechosas, simétricas, que se acentuaban con la luz de Wood y que afectaban longitudinalmente a labios mayores y periné (fig. 2). El resto de la exploración física fue normal, y se solicitó un análisis de sangre (incluyendo

hormonas tiroideas, anticuerpos anti-tiroideos y anticuerpos antinucleares) que no mostró alteraciones. Tras 4 meses de seguimiento, las lesiones han permanecido estables, sin tratamiento, y no ha presentado pérdida de pigmento en otras localizaciones.

Con todos estos datos, concluimos que nos encontramos ante 2 casos de hipopigmentación similar a vitíligo secundaria al uso de imiquimod 5%. Al preguntar si dicho efecto secundario interfería en sus relaciones sexuales la respuesta fue afirmativa en ambos casos. Se propuso estudio histológico pero los pacientes declinaron.

Discusión

Se han descrito un total de 14 casos de hipopigmentaciones similares a vitíligo a nivel genital tras el uso de imiquimod 5%²⁻⁶ (tabla 1). En 11 de ellos la indicación fue verrugas genitales y en 3 enfermedad de Paget extramamaria³. La duración del tratamiento osciló entre 3-18 semanas. En 4 casos se realizó estudio histológico de las lesiones mostrando hallazgos compatibles con vitíligo^{3,4}. Uno de ellos desarrolló, además, múltiples halo *nevus* en tronco de forma concomitante⁵. El uso de tacrolimus 0,1% en pomada permitió una discreta mejoría en 2 pacientes^{4,6}, siendo la ausencia de repigmentación la regla, con un seguimiento máximo de 18 meses en los casos descritos en la literatura. A nivel genital no se han descrito hipopigmentaciones francas con relación a otras técnicas tales como la crioterapia, el curetaje o el láser CO₂; sin embargo, sí se han descrito lesiones vitíligo-like extragenitales en carcinomas basocelulares tratados con imiquimod 5%.

Existen diversas teorías que buscan explicar este fenómeno. Por un lado, se ha descrito la posibilidad de que imiquimod induzca de forma directa la apoptosis de los melanocitos⁷; por otro, existen estudios que determinan que el imiquimod podría estimular los *Toll-like receptor 7*, favoreciendo la liberación de diversas citoquinas que activarían a los linfocitos T, los cuales destruirían a los melanocitos⁸; por último, existe la posibilidad de que la pérdida de pigmento sea secundaria a un fenómeno de Koebner en pacientes predispuestos⁹. Independientemente del mecanismo implicado en el desarrollo de este efecto secundario, resulta evidente el marcado impacto emocional y sexual que dichas lesiones generan en los pacientes. Este último hecho ha sido constatado en diversos estudios, en pacientes con vitíligo, en los cuales se pudo comprobar cómo la afectación genital se relacionaba de forma estadísticamente significativa con un deterioro en las relaciones sexuales¹⁰.

Resulta, por tanto, fundamental informar a los pacientes de la posibilidad de este efecto secundario y de la necesidad de suspender el tratamiento en caso de iniciarse una pérdida de pigmento. Además, aunque se trata de un fenómeno excepcional, parece prudente identificar aquellos pacientes de riesgo (historia personal o familiar de vitíligo, presencia de halo *nevus* o hipopigmentaciones postinflamatorias, fototipos oscuros) con el objetivo de prevenir su aparición.

Tabla 1 Resumen de los casos publicados de hipopigmentación similar a vitiligo genital secundaria a imiquimod 5%

Autor	Edad/sexo	Fototipo	Indicación	Afectación a distancia	Antecedentes personales	Antecedentes familiares	Pauta	Evolución	Histología
Brown et al., 2005 ²	25 años, varón	NR	VG	No	NR	NR	Tres veces en semana	SC	No
Stefanaki et al., 2006	32 años, varón	NR	VG	No	SRC	Padre con vitiligo y diabetes mellitus	Días alternos, 3 meses	Mínima repigmentación sin tratamiento	No
Al Dujaili et al., 2007	21 años, varón	NR	VG	No	NR	NR	Tres veces en semana, 4 meses	NR	No
Senel et al., 2007	32 años, varón	NR	VG	No	SRC	SRC	Días alternos, 2 meses	SC	No
Serrao et al., 2008	26 años, varón	NR	VG	No	SRC	NR	Tres veces en semana, 16 semanas	SC	No
Zhang et al., 2011	25 años, varón	NR	VG	No	SRC	SRC	Tres veces en semana, 18 semanas	NR	No
Zhang et al., 2011	22 años, varón	NR	VG	No	SRC	SRC	Días alternos, 12 semanas	NR	No
Kwon et al., 2012 ³	NR, varón	NR	EPE	No	SRC	NR	Días alternos, 3 meses	NR	Sí
Kwon et al., 2012 ³	NR, varón	NR	EPE	No	SRC	NR	Días alternos, 3 meses	NR	Sí
Kwon et al., 2012 ³	NR, varón	NR	EPE	No	SRC	NR	Días alternos, 3 meses	NR	Sí
Wang et al., 2013 ⁶	36 años, mujer	NR	VG	No	SRC	SRC	Días alternos, 6 semanas	Repigmentación con tacrolimus 0,1%	No
Li et al., 2014 ⁴	28 años, varón	NR	VG	No	SRC	SRC	Tres veces en semana, 12 semanas	Mínima mejoría con tacrolimus 0,1%	Sí
Serra et al., 2014 ⁵	25 años, mujer	NR	VG	Cuatro <i>halo nevus</i> en tronco	SRC	SRC	Tres veces en semana, 12 semanas	SC	No
Maatouk et al., 2016	26 años, varón	NR	VG	No	SRC	SRC	Una vez en semana, 3 semanas	SC	No
García-Montero et al.	45 años, varón	IV Fitzpatrick	VG	No	SRC	SRC	Tres veces en semana, 16 semanas	SC	No
García-Montero et al.	41 años, mujer	IV Fitzpatrick	VG	No	SRC	SRC	Tres veces en semana, 16 semanas	SC	No

EPE: enfermedad de Paget extramamaria; NR: no reportado; SC: sin cambios; SRC: sin relevancia clínica; VG: verrugas genitales.

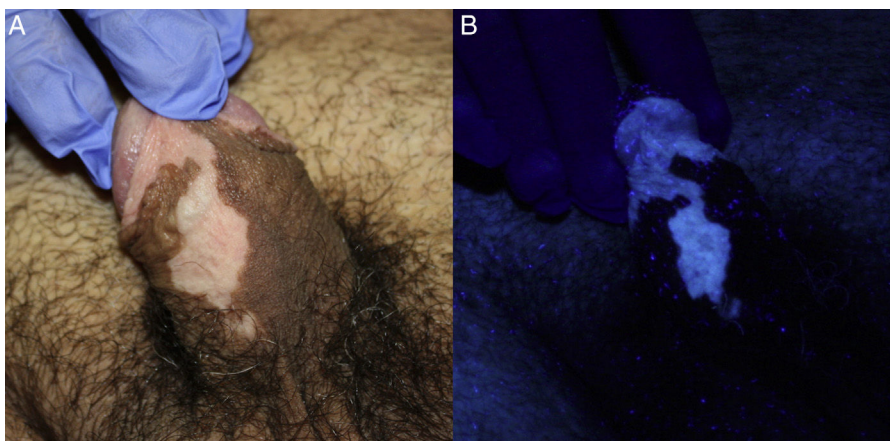


Figura 1 A) Máculas acrómicas localizadas en cuerpo del pene y prepucio; B) La pérdida de pigmento se hace más evidente al emplear la luz de Wood.

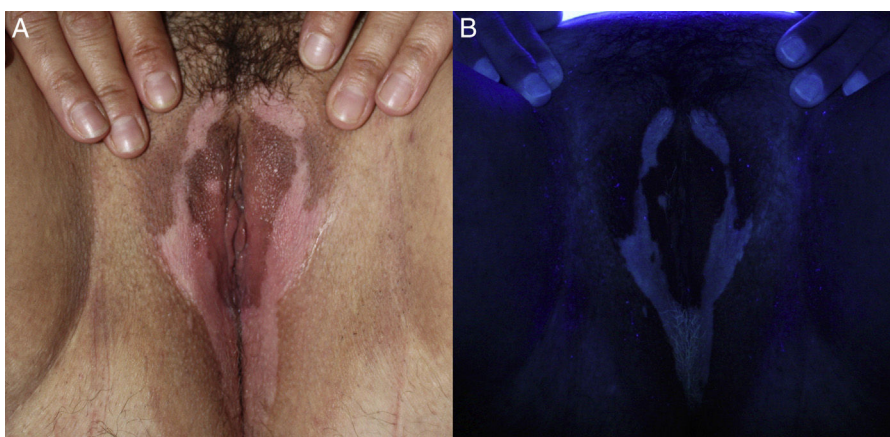


Figura 2 A) Máculas blanco-lechosas distribuidas simétrica y longitudinalmente en labios mayores y periné; B) Con luz de Wood las lesiones se aprecian con mayor intensidad.

Bibliografía

1. Skinner RB. Imiquimod. *Dermatol Clin*. 2003;21:291–300.
2. Brown T, Zirvi M, Cotsarelis G, Gelfand JM. Vitiligo-like hypopigmentation associated with imiquimod treatment of genital warts. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:715–6.
3. Kwon HH, Cho KH. Induction of vitiligo-like hypopigmentation after imiquimod treatment of extramammary Paget's disease. *Ann Dermatol*. 2012;24:482–4.
4. Li W, Xin H, Ge L, Song H, Cao W. Induction of vitiligo after imiquimod treatment of condylomata acuminata. *BMC Infect Dis*. 2014;14:329.
5. Serra MC, Menicanti C, Pennacchioli E, Tosti G. Vulvar vitiligo-like depigmentation and multiple halos of hypomelanosis at the trunk following treatment with imiquimod 5% cream for vulvar condylomata: Casual or related events. *An Bras Dermatol*. 2014;89:806–7.
6. Wang HW, Miao F, Shi L, Lü T, Huang Z, Wang XL. Imiquimod-induced localized vitiligo in wife and lichen planus in husband. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126:2593.
7. Kim CH, Ahn JH, Kang SU, Hwang HS, Lee MH, Pyun JH, et al. Imiquimod induces apoptosis of human melanocytes. *Arch Dermatol Res*. 2010;302:301–6.
8. Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of vitiligo-like hypopigmentation by topical imiquimod. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:74–6.
9. Burnett CT, Kouba DJ. Imiquimod-induced depigmentation: Report of two cases and review of the literature. *Dermatol Surg*. 2012;38:1872–5.
10. Silverberg JI, Silverberg NB. Association between vitiligo extent and distribution and quality-of-life impairment. *JAMA Dermatol*. 2013;149:159–64.

P. García-Montero*, J.B. Repiso Jiménez,
M.T. Fernández Morano y M. de Troya Martín

Departamento de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciamonteropablo@gmail.com
(P. García-Montero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.10.007>

0001-7310/

© 2016 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.