

Correlación clínica e inmunohistoquímica de la balanitis xerótica obliterans

J.E. Betancourth-Alvarenga¹, F. Vázquez Rueda^{1,3}, A. Siu Uribe¹, A. Escassi Gil¹, V. Vargas Cruz¹, R. Sánchez Sánchez², R. Ortega Salas², R.M. Paredes Esteban¹

¹Cirugía Pediátrica, ²Patología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ³Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba e Investigador del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.

RESUMEN

Objetivo. La balanitis xerótica obliterans (BXO) es una enfermedad de etiología incierta, que afecta a piel y mucosa de genitales masculinos de cualquier edad. La incidencia en niños es baja (9-19%) y en adultos se considera una lesión premaligna. El objetivo de este estudio es establecer la incidencia de BXO en nuestro centro y determinar la correlación entre las características clínicas y los hallazgos inmunohistoquímicos (IHQ).

Métodos. Cohorte prospectiva de niños ≤ 14 años con fimosis circuncidados entre 2014-2016. Análisis estadístico de las características clínicas e histológicas e IHQ para valorar la respuesta inflamatoria, presencia de lesiones premalignas y asociaciones microbiológicas.

Resultados. Se incluyeron 176 pacientes circuncidados con una edad media de 7 ± 3 años (rango 2-14 años). La sospecha clínica de BXO, 28,4% (n= 50), se confirmó mediante anatomía patológica en 29,5% (n= 52) con muy buena fuerza de concordancia interobservador ($\kappa = 0,81$; $p < 0,01$). El 63,5% (n= 33/52) recibieron corticoterapia como tratamiento inicial. El 7,69% (4/52) presentaron estenosis meatal requiriendo dilataciones meatales/uretrales. Los casos de BXO presentaron una respuesta mediada por linfocitos-T: CD3+ ($p < 0,01$) y correlación positiva con la sobreexpresión de proteína supresora de tumores (p53) ($p < 0,01$).

Conclusiones. BXO es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por linfocitos-T con una incidencia mayor a la reportada. La concordancia interobservador entre la sospecha de BXO y la confirmación histológica es muy buena. La elevación de p53 en los pacientes con BXO indica un posible potencial maligno que requiere tratamiento quirúrgico (circuncisión) y un seguimiento adecuado.

PALABRAS CLAVE: Balanitis xerótica obliterans; Circuncisión; Proteína supresora de tumores (p53); Linfocitos T; Edad pediátrica.

CLINICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CORRELATION OF BALANITIS XEROTICA OBLITERANS

ABSTRACT

Aim. Balanitis xerótica obliterans (BXO) is a disease of the skin and mucosa of male genitals of unknown etiology that may affect children of any age. It has a low incidence (9-19%) and in adults is considered a potential premalignant lesion. The **aim** of our study is to establish the incidence of BXO in our center and to determine its correlation between the clinical and immunohistochemical (IHC) findings.

Methods. Prospective cohort including all children < 14 years with foreskin pathology that required a circumcision between 2014-2016. Statistical analysis of the clinical characteristics, histological and IHC findings searching for inflammatory response, premalignant lesions and microbiological findings.

Results. A total of 176 boys with phimosis had circumcision with a mean age of 7 ± 3 years (Range 2-14). Presurgical diagnosis of BXO was suspected in 28.4% (n= 50) whereas the AP confirmed a total of 29.5% (n= 53) with a very good interobserver concordance ($\kappa = 0.81$; $p < 0.01$). Previous treatment with corticoids in BXO was found in 63.5% (n= 33/52). Meatal stenosis was found in 7.69% (n= 4/52) requiring meatal/urethral dilations. Patients with BXO had a T-Lymphocytes CD3+ mediated inflammatory response with a positive correlation between tumor suppressing protein (p53) expression and chronic inflammation.

Conclusions. BXO is a chronic inflammatory disease mediated by T-lymphocytes with an incidence greater than previously reported. Surgeons' criterion has a very good concordance with the AP findings. The elevation of p53 in children with BXO may indicate a plausible malignant potential that may require a surgical treatment (circumcision) and an adequate follow-up.

KEY WORDS: Balanitis xerótica obliterans; Circumcision; Tumor suppressing protein p53; T-Lymphocytes; Children.

Correspondencia: Dr. Josué Eduardo Betancourth Alvarenga. Hospital Universitario Reina Sofía. Avenida Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. E-mail: josue185@gmail.com

Trabajo presentado en el XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica

Recibido: Mayo 2017

Aceptado: Septiembre 2017

INTRODUCCIÓN

La balanitis xerótica obliterante (BXO) es un proceso inflamatorio crónico y progresivo de la piel que afecta principalmente a los genitales masculinos. Esta patología inicialmente descrita en 1928 (Stuhmer y cols.) como un fenómeno post-circuncisión en pacientes adultos, cada vez más, es diagnosticado en la población infantil y actualmente se reconoce



Figura 1. Hallazgos macroscópicos de pacientes con BXO. A) Fimosis Grado III con prepucio de aspecto reseco y descamaciones sospecha de BXO. B) Fimosis Grado IV “puntiforme” con hallazgo patológico de BXO. C) Mismo paciente tras descubrir glande durante la circuncisión. D) Escara tras sangrado en paciente con BXO circuncidado. E) Aspecto postoperatorio de paciente con BXO circuncidado. F) Estenosis meatal en paciente con BXO previo a tratamiento con dilataciones.

como causa de fimosis, estenosis meatal y estenosis uretral en la infancia⁽¹⁾.

La BXO es un proceso inflamatorio crónico mediado por linfocitos, sin embargo, su etiología y patogenia es desconocida. En diversos estudios se han propuesto varias teorías con resultados no concluyentes incluyendo predisposición genética, irritación crónica por exposición a la orina, efectos hormonales, infecciones por virus, bacilos anaerobios o espiroquetas, traumatismos y reacciones autoinmunes⁽²⁾. Actualmente la evidencia indica que la BXO en niños podría seguir una patogenia similar al liquen escleroso en adultos, con un importante componente autoinmune caracterizado por un abundante infiltrado inflamatorio con linfocitos T citotóxicos autorreactivos, metabolismo alterado de la matriz extracelular y presencia de autoanticuerpos en suero de las proteínas de la matriz extracelular⁽³⁻⁵⁾.

La sospecha mediante una adecuada exploración física (Fig. 1) permite orientar el diagnóstico, sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio histopatológico (Fig. 2). Los hallazgos histológicos incluyen: hiperqueratosis ortoqueratósica, atrofia del estrato de Malpigio, degeneración hidrópica de células basales, infiltrado en banda de linfocitos y células plasmáticas en dermis, edema pronunciado y hialinización del colágeno en dermis superficial^(6,7).

La incidencia de BXO varía entre 9-50% de los niños sometidos a cirugía por patología del prepucio⁽²⁾. El tratamiento de elección de la BXO es quirúrgico, tradicionalmente la circuncisión, con resultados curativos en la mayoría de los casos. Actualmente se han propuesto otras alternativas, como plastias con preservación prepucial asociado o no a infiltración intralesional de corticoides⁽⁸⁾. También se ha utilizado los corticoides como tratamiento de primera línea, reservando

la circuncisión para recidivas o complicaciones. En caso de presentar alteraciones del meato urinario se han propuesto múltiples técnicas quirúrgicas incluyendo las meatoplastias con resultados a largo plazo muy variables.

MATERIAL Y MÉTODOS

Cohorte longitudinal prospectiva de niños con afectación prepucial sometidos a una circuncisión entre mayo 2014 a diciembre 2016. Se incluyeron todos los niños ≤ 14 años que consultaron por primera vez por fimosis y fueron circuncidados. Se excluyeron los pacientes que ya habían sido intervenidos previamente por patología genitourinaria y aquellos pacientes sometidos a cirugía por motivos religiosos sin diagnóstico clínico de fimosis. Se revisaron los datos epidemiológicos, presentación clínica, uso de corticoides prequirúrgico, tratamiento intraoperatorio, estudio histopatológico e inmunohistoquímico y complicaciones asociadas.

Dos anatomopatólogos expertos efectuaron de forma independiente y ciego el estudio *histopatológico* de las muestras biológicas realizando un perfil morfológico de las lesiones con tinción básica de hematoxilina-eosina utilizando los criterios histomorfológicos actuales^(1,6) para el diagnóstico de BXO. Además, se realizó el *análisis histoquímico* con ácido peryódico de Schiff (PAS) y Tricómico de Masson y *estudio inmunohistoquímico* mediante marcadores del ciclo celular (proteína supresora de tumores p53 y proteína Ciclina D1), proliferación celular (proteína Ki-67), tipificación de estirpe linfocitaria (linfocitos B-CD20, linfocitos T-CD3 y linfocitos T-CD4) así como marcadores virales (virus herpes simple VHS y virus papiloma humano VPH).

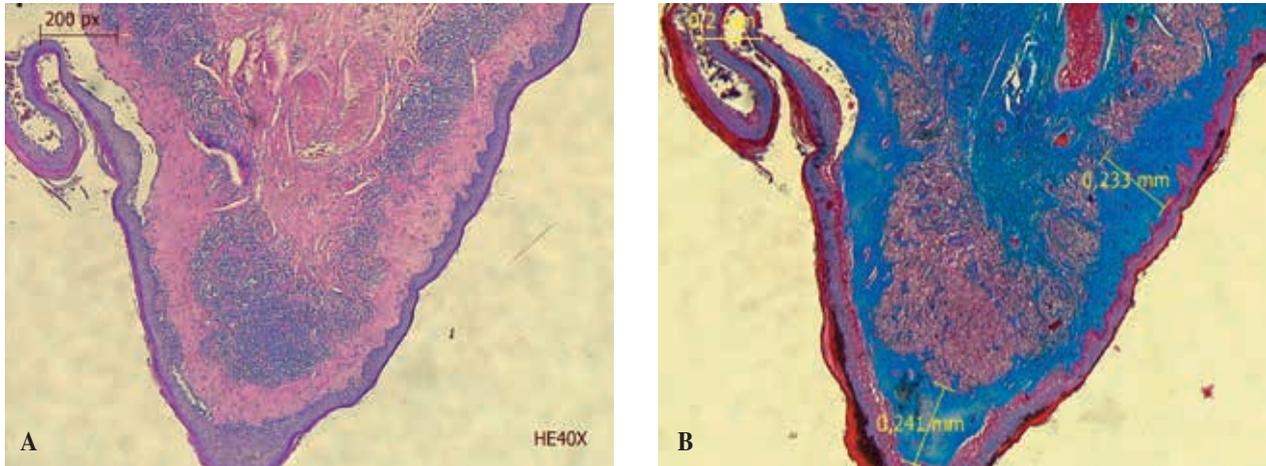


Figura 2. Criterio diagnóstico de BXO: atrofia del estrato de Malpigio, hialinización del colágeno, infiltrado en banda de linfocitos y células plasmáticas en dermis. A) Hematoxilina eosina y B) Tricrómico de Masson.

Las muestras se dividieron en 2 grupos: Grupo 1, pacientes *con BXO*; Grupo 2, pacientes *sin BXO* (control). Se realizó el análisis estadístico calculando la incidencia de BXO y estadística descriptiva de las variables incluyendo edad, complicaciones postoperatorias y hallazgos del estudio anatomopatológico e IHC. Además, se calculó el índice de Kappa para determinar el grado de concordancia entre diagnóstico preoperatorio y diagnóstico histológico. La base de datos y su correspondiente análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico IBM SPSS v.16.1 y para la generación de informes, tablas y gráficos Office 2011 v.14.0.0.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de Córdoba con acta n° 236, ref. 2695 (2014).

RESULTADOS

Se atendieron 713 primeras consultas por sospecha de patología prepucial, de los cuales 255 niños diagnosticados de fimosis requirieron una intervención quirúrgica. Se realizaron 79 prepucioplastias según la técnica de Duhamel que no se incluyeron en el análisis de este estudio.

Un total de 176 pacientes con fimosis fueron sometidos a circuncisión con una edad media de 7 ± 3 años (rango 2-14 años). El 33% (n= 58) fueron ≤ 5 años. El grado de fimosis (criterios de Meuli) fue 6,8% (n= 12) grado I, 19,9% (n= 35) grado II, 40,9% (n= 72) grado III y 32,4% (n= 57) grado IV.

Previo al tratamiento quirúrgico, el 49,4% (n= 87) de los pacientes intevenidos recibió tratamiento con corticoides tópicos. El más utilizado fue betametasona valerato al 0,1%, con una media de $7,29 \pm 2,94$ semanas (Rango: 1-12 semanas) de tratamiento. El 58,5% (n= 103) fueron sometidos a retracciones del prepucio previo a la consulta.

En el 28,4% (50/176) existía una sospecha clínica prequirúrgica de BXO establecido por el cirujano. El 29,5% (n= 52/176) de los casos fueron diagnosticados según estudio

anatomopatológico de BXO. La fuerza de concordancia interobservador fue muy buena, con un índice de Kappa $\kappa = 0,81$: $p < 0,01$. En 24,13% (n= 14/58) de los menores de 5 años se confirmó el diagnóstico de BXO. El valor predictivo positivo del criterio del cirujano fue del 88,0 y valor predictivo negativo del 93,6.

Los pacientes con fimosis grado III asociaron BXO con mayor frecuencia, 55,8% (n= 29/52), seguido por el grado IV "fimosis puntiforme", 32,7% (n= 17/52). La sintomatología asociada a BXO incluyó imposibilidad para retraer el prepucio 100% (52/52), balanitis/infección urinaria 5,8% (3/52), disminución del calibre del chorro miccional 5,8% (3/52) y retención urinaria ("balooning") 15,4% (8/52).

El estudio IHQ demostró un predominio por linfocitos T-CD3+ sobre linfocitos B-CD20 con sobreexpresión de p53 (Fig. 3) en el grupo de BXO frente al grupo sin BXO (Tabla I). En ninguna de las muestras estudiadas se encontraron hallazgos del análisis inmunohistoquímico (Ciclina-D1, Ki67) ni marcadores virales (VHS, VPH).

El 11,4% (n= 20/176) presentaron complicaciones leves, incluyendo edema prepucial, sangrado y cicatriz hipertrófica. El 8,0% (n= 14/176) presentaron complicaciones graves, incluyendo estenosis meatal, sangrado, isquemia postcircuncisión y recidiva de fimosis. El 5,7% (10/176) de los casos requirieron una nueva intervención, incluyendo 4 casos de dilataciones y calibración meatal, 4 re-circuncisiones y dos revisiones postoperatorias por sangrado y por isquemia post-circuncisión.

De los pacientes con BXO, el 63,5% (n= 33/52) recibieron corticoterapia como tratamiento prequirúrgico. En todos los casos postoperatorios de BXO confirmados se inició betametasona valerato al 0,1%. Las complicaciones fueron más frecuentes y más graves en el grupo de BXO incluyendo 4 estenosis meatal que requirieron dilataciones y calibración meatal/uretral, 1 estreches prepucial tratado mediante una nueva circuncisión y 1 sangrado postoperatorio que requirió revisión y control de hemostasia en quirófano.

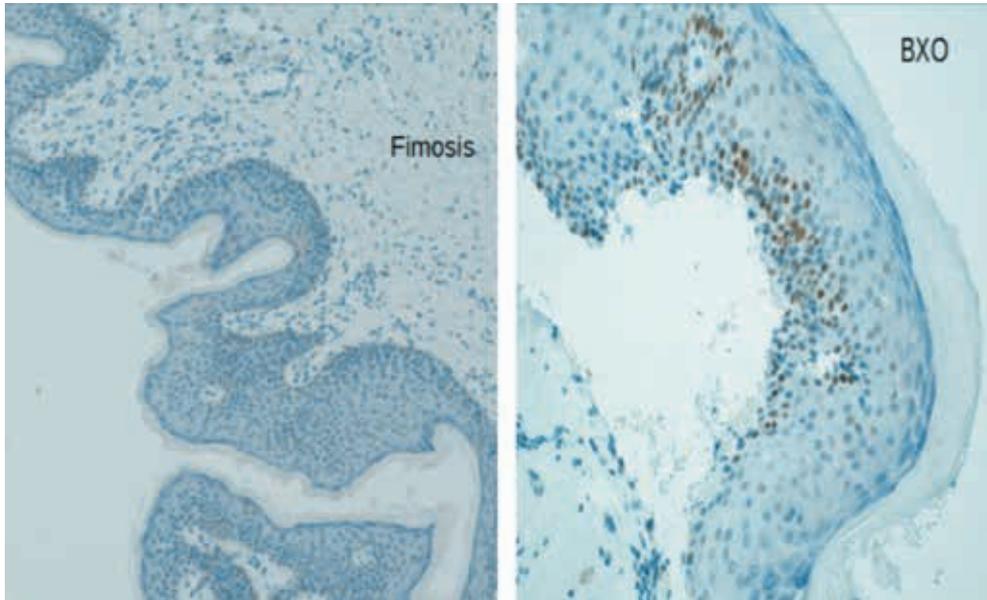


Figura 3. Estudio inmunohistoquímico con elevada expresión de p53 (marrón) en pacientes con BXO.

Tabla I. Comparación entre casos con BXO y casos controles

| Variable | BXO (n= 52) | Control (n= 124) | p |
|--|---------------|------------------|---------|
| Edad, $\bar{x} \pm DS$ | 7,9 \pm 2,7 | 7,4 \pm 3,2 | NS |
| Complicación, n (%) | 19 (36,5) | 15 (12,1) | < 0,001 |
| Leve, n (%) | 9 (17,3) | 11 (8,9) | < 0,001 |
| Grave, n (%) | 10 (19,2) | 4 (3,2) | < 0,001 |
| Recurrencia fimosis, n (%) | 1 (1,9) | 3 (2,4) | NS |
| Dilataciones meatal, n (%) | 4 (7,7) | - | 0,007 |
| Inmunohistoquímica | | | |
| Linfocitos CD3> CD20, n (%) | 22 (95,6) | 7 (31,3) | < 0,001 |
| Sobreexpresión p53, n(%) | 25 (86,2) | 1 (28,5) | < 0,001 |
| Cronicidad | ++/+++ | + | < 0,001 |

BXO: Balanitis xerotica obliterans, $\bar{x} \pm DS$: Media \pm Desviación Estándar, NS: no significativo.

DISCUSIÓN

La balanitis *xerotica obliterans* es una enfermedad crónica y progresiva, mediada por linfocitos que puede afectar a la piel, mucosa y uretra masculina, de etiología desconocida. Su incidencia es considerada rara, sin embargo, se ha detectado hasta en un 52% de pacientes circuncidados^(2,9). En nuestra serie, la incidencia de pacientes circuncidados con BXO es algo mayor a lo reportado en otras series. Los niños ≤ 5 años presentaron una incidencia del 33% de BXO en contraste al 5-19% reportado por otros autores⁽⁹⁾. El diagnóstico de BXO fue más frecuente entre los 5-6 y 9-10 años.

La mayoría de los niños intervenidos acudieron por presentar prepucio estrecho con incapacidad de descubrir el glande sin dificultad para la micción u otras complicaciones asociada a la BXO. Las retracciones forzadas y la utilización de betametasona no fue efectiva como tratamiento inicial de

la BXO. Algunos autores han publicado buenos resultados utilizando corticoides tópicos potentes como tratamiento definitivo sobre todo en los casos con menor cronicidad^(8,10). Sin embargo, coincidimos con otros autores en que la circuncisión es la mejor opción terapéutica reservando la terapia tópica como terapia coadyuvante^(2,9,11,12).

La complicación global en nuestra serie es menor a la reportada en otras series⁽²⁾. Encontramos que las complicaciones son más frecuentes y graves en el grupo de BXO. El sangrado postoperatorio es más frecuente en niños con BXO que en pacientes sin BXO⁽¹³⁾. Las recurrencias o imposibilidad para retraer el prepucio tras la circuncisión también son más frecuentes en este grupo y se beneficiarían de una re-circuncisión si persiste el prepucio afecto⁽¹¹⁾.

La recurrencia o persistencia de BXO después de la circuncisión es infrecuente, pero representa un elevado riesgo para el desarrollo de complicaciones del meato y uretra⁽¹⁴⁾.

El tratamiento con calibración y dilataciones fue suficiente para manejar las estenosis en nuestro centro, sin embargo, se ha descrito la necesidad de cirugías más complejas⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, tratamientos prolongados con corticoides^(10,18) y anticuerpos monoclonales⁽¹⁴⁾.

En el estudio histopatológico e IHC de los pacientes con BXO se confirmó la presencia de inflamación crónica dependiente de linfocitos con predominio de linfocitos T-CD3+ con una elevada expresión de p53. Esta elevación se ha asociado *en el adulto* con el desarrollo de carcinoma de pene, encontrando características histológicas compatibles con BXO hasta en 28% de los casos de carcinoma de pene al igual que otras neoplasias genitales en la mujer⁽¹⁹⁻²¹⁾. Esta elevación de p53 normalmente está asociada a la infección por VPH sin embargo en nuestra serie no encontramos esta asociación. No encontramos ninguna asociación biológica, ni expresión de otros marcadores involucrados en nuestra serie contrario a lo reportado en otros estudios^(3,22).

CONCLUSIÓN

La BXO es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por linfocitos-T con una incidencia mayor a la reportada. La concordancia interobservador entre la sospecha de BXO y la confirmación AP es muy buena por lo que recomendamos la confirmación histológica de los casos en que se sospecha BXO y así poder ofrecer un seguimiento más estrecho para detectar oportunamente complicaciones meatales y uretrales. La elevación de la proteína supresora de tumores (p53) en los pacientes con BXO indica un posible potencial maligno que requiere tratamiento quirúrgico (circuncisión) y un seguimiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

- Philippou P, Shabbir M, Ralph DJ, Malone P, Nigam R, Freeman A, et al. Genital lichen sclerosus/balanitis xerotica obliterans in men with penile carcinoma: a critical analysis. *BJU Int.* 2013; 111: 970-6.
- Celis S, Reed F, Murphy F, Adams S, Gillick J, Abdelhafeez AH, et al. Balanitis xerotica obliterans in children and adolescents: a literature review and clinical series. *J Pediatr Urol.* 2014; 10: 34-9.
- Edmonds E, Barton G, Buisson S, Francis N, Gotch F, Game L, et al. Gene expression profiling in male genital lichen sclerosus. *Int J Exp Pathol.* 2011; 92: 320-5.
- Terlou A, Santegoets LA, van der Meijden WI, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SM, van der Spek PJ, et al. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 658-66.
- Pilatz A, Altinkilic B, Schormann E, Maegel L, Izykowski N, Becker J, et al. Congenital phimosis in patients with and without lichen sclerosus: distinct expression patterns of tissue remodeling associated genes. *J Urol.* 2013; 189: 268-74.
- Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet.* 1999; 353: 1777-83.
- Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, Xu G. *Lever's histopathology of the skin.* 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- Kiss A, Csontai A, Pirot L, Nyirady P, Merksz M, Kiraly L. The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *J Urol.* 2001; 165: 219-20.
- Jayakumar S, Antao B, Bevington O, Furness P, Ninan GK. Balanitis xerotica obliterans in children and its incidence under the age of 5 years. *J Pediatr Urol.* 2012; 8: 272-5.
- Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Lewis F, Wang SH, Wojnarowska F. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67: 305-12.
- Gargollo PC, Kozakewich HP, Bauer SB, Borer JG, Peters CA, Retik AB, et al. Balanitis xerotica obliterans in boys. *J Urol.* 2005; 174: 1409-12.
- Calleja Aguayo E, Hernández Calvarro AE, Irastorza CM. Balanitis xerótica obliterante, patología infradiagnosticada de relevancia clínica. *Cir Pediatr.* 2015; 28: 133-6.
- Somov P, Chan BK, Wilde C, Corbett H. Bleeding after circumcision is more likely in children with lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). *J Pediatr Urol.* 2017; 13: 210-11.
- Lowenstein EB, Zeichner JA. Intralesional adalimumab for the treatment of refractory balanitis xerotica obliterans. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 23-4.
- Snodgrass W, Blanquel JS, Bush NC. Recurrence after management of meatal balanitis xerotica obliterans. *J Pediatr Urol.* 2017; 13: 204. e1-204.e6
- Treyer A, Anheuser P, Reisch B, Steffens J. Treatment of urethral meatus stenosis due to Balanitis xerotic obliterans. Long term results using the meatoplasty of Malone. *Actas Urol Esp.* 2011; 35: 494-8.
- I Depasquale AJP, A Bracka. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int.* 2000; 86: 459-65.
- Wilkinson DJ, Lansdale N, Everitt LH, Marven SS, Walker J, Shawis RN, et al. Foreskin preputioplasty and intralesional triamcinolone: a valid alternative to circumcision for balanitis xerotica obliterans. *J Pediatr Surg.* 2012; 47: 756-9.
- Lopes A, Bezerra ALR, Pinto CAL, Serrano SV, Mello CAD, Villa LL. p53 as a New Prognostic Factor for Lymph Node Metastasis in Penile Carcinoma: Analysis of 82 Patients Treated with Amputation and Bilateral Lymphadenectomy. *J Urol.* 2002; 168: 81-6.
- Koyamatsu Y, Yokoyama M, Nakao Y, Fukuda K, Saito T, Matsukuma K, et al. A comparative analysis of human papillomavirus types 16 and 18 and expression of p53 gene and Ki-67 in cervical, vaginal, and vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2003; 90: 547-51.
- Hantschmann P, Sterzer S, Jeschke U, Friese K. P53 expression in vulvar carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia, squamous cell hyperplasia and lichen sclerosus. *Anticancer Res.* 2005; 25: 1739-45.
- Carlson BC, Hofer MD, Ballek N, Yang XJ, Meeks JJ, Gonzalez CM. Protein markers of malignant potential in penile and vulvar lichen sclerosus. *J Urol.* 2013; 190: 399-406.