

**Epidermodisplasia verruciforme****Epidermodisplasia verruciforme****¿Una genodermatosis con comportamiento benigno? Reporte de 6 casos**

Epidermodysplasia verruciformis. A genodermatosis with benign behavior? Report of 6 cases

**Ángela María Londoño García****Ana Francisca Ramírez Escobar****Xavier Rueda****Álvaro Acosta****RESUMEN**

**L**a epidermodisplasia verruciforme (EV) es una genodermatosis poco frecuente que determina una susceptibilidad en el individuo a la infección por subtipos específicos del virus del papiloma humano (EV-PVH), que producen una morbilidad baja en la población normal pero que en pacientes susceptibles provocan una infección limitada a la piel, persistente, polimorfa y generalizada.

En las últimas décadas esta entidad ha despertado bastante interés por su probable contribución a la proliferación benigna y maligna de la piel, constituyéndose en un modelo de carcinogénesis cutánea inducida por PVH.

Con esta serie describimos seis casos llamativos por presentarse con carcinomas escamocelulares caracterizados por su agresividad, manifestada por invasión local y capacidad de hacer metástasis.

**Palabras clave:** epidermodisplasia verruciforme, virus del papiloma humano, carcinoma escamocelular

**SUMMARY**

Epidermodysplasia verruciformis (EV) is a rare genodermatosis associated with EV-specific human papilloma virus, that are harmless for general population but in susceptible patients produce generalized, long lasting, skin limited infection. Lately, it has been related to contribute to benign and malignant epidermal proliferation, conforming a model of cutaneous viral oncogenesis.

In this serie we describe six interesting cases that are presented with aggressive squamous cell carcinoma characterized by its local invasion and metastasis capacity.

**Key words:** epidermodysplasia verruciformis, human papilloma virus, squamous cell carcinoma.

**INTRODUCCIÓN**

La epidermodisplasia verruciforme (EV) es un desorden heredado autosómico recesivo, relacionado con la presencia persistente del virus del papiloma humano (PVH) como consecuencia de una alteración inmunológica hacia los queratinocitos infectados por el PVH<sup>1,2,3</sup>, en la cual la radiación ultravioleta B (UVB) tiene un papel importante en el desarrollo de las lesiones malignas.<sup>1,2</sup>

Clínicamente se caracteriza por la aparición desde la niñez de máculas similares a las de la pitiriasis versicolor y las verrugas planas. Del 30% a 60% de los pacientes pueden tener conversión maligna, desarrollando carcinomas escamocelulares (CEC) que inician en la tercera o cuarta décadas de la vida, especialmente en áreas fotoexpuestas,<sup>1</sup> las cuales se han descrito en la literatura como CEC de bajo potencial de recidivas o metástasis.

Presentamos una serie de seis pacientes vistos en el servicio de dermatología oncológica del Instituto Nacional de Cancerología (INC), desde el año 2001 hasta el 2004, con diagnóstico de EV clínico y confirmado por estudio histopatológico, cuyas manifestaciones clínicas en la mayoría de los casos llamaron la atención por su agresividad

**Ángela María Londoño García**, *RIII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.*

**Ana Francisca Ramírez Escobar**, *Dermatóloga, Universidad del Valle, Especialista en entrenamiento en Dermatología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C.*

**Xavier Rueda**, *Dermatólogo Oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C.*

**Álvaro Acosta**, *Dermatólogo Oncólogo, Profesor Asistente de la Universidad Nacional de Colombia. Jefe de la Sección de Dermatología del Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C.*

E-mail: [anafrancisca@hotmail.com](mailto:anafrancisca@hotmail.com)

en la presentación, situación diferente a lo descrito en la literatura.

## DESCRIPCIÓN DE CASOS

### Caso 1

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino quien ingresa a la institución a la edad de 32 años, procedente de Sátira, norte de Boyacá, con diagnóstico de EV. A los 28 años de edad presentó CEC frontal *in situ*. Posterior a éste, aparición de múltiples CEC en áreas fotoexpuestas que recibieron manejo quirúrgico o criocirugía. Seis meses después de tratamiento quirúrgico del CEC en la región frontal derecha, presenta tres recidivas locales; las dos primeras, manejadas con resección local amplia, pero la tercera comprometió los tejidos blandos de la órbita y se extendió en profundidad hasta la tabla ósea, requiriendo manejo con exanteración de la órbita derecha y colgajo libre por el tamaño del defecto. El estudio de la patología quirúrgica reporta un CEC infiltrante, bien diferenciado, con invasión perineural y compromiso del borde profundo hasta la duramadre. Ante este hallazgo se decide manejar con radioterapia. El paciente recibió tratamiento con fotones en forma paliativa hasta completar una dosis total de 6000 cGy. Además de las lesiones características de EV, como lo son las lesiones similares a pitiriasis versicolor y verrugas planas en áreas expuestas (Figura 1), el paciente presentaba verrugas planas en las palmas de las manos (Figura 2).



Figura 1. Verrugas planas en el dorso de la mano y el antebrazo.

### Caso 2

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 59 años procedente de Tíbana, Boyacá, quien ingresó a la institución en 1998 por presentar un CEC en el dorso de la mano derecha y múltiples queratosis actínicas, quien se manejaron con resección local amplia y crioterapia, respectivamente. Tres años después de continuar presentando múltiples CEC, y ante el hallazgo de verrugas planas en las zonas fotoexpuestas, se hizo el diagnóstico de EV. A los dos años presenta recidiva tumoral con invasión perineural y conglomerado ganglionar metastático axilar derecho, el cual fue tratado con desarticulación interescapulo-torácica. En el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica se informan bordes positivos. Debido a este hallazgo y al conglomerado ganglionar se decidió dar tratamiento complementario con radioterapia de fotones, con una dosis total de 6000 cGy.



Figura 2. Verrugas planas en la palma de la mano de un paciente con EV.

### Caso 3

Paciente de sexo masculino de 58 años, procedente de Mutiscuá, norte de Santander, quien desde los siete años presentaba lesiones similares a pitiriasis versicolor en el tronco y desde los 12 años, verrugas planas. Al ingresar en la institución, en 1994, se le diagnosticaron múltiples CEC; uno de ellos en la región frontoparietal izquierda con compromiso del párpado inferior, el maxilar superior, el reborde y el piso orbitario, lo cual se maneja con maxilectomía, exanteración de la órbita y resección de los tejidos blandos frontoparietales (Figura 3). El reporte de patología informó bor-

**Epidermodisplasia verruciforme**

des de resección comprometidos por CEC bien diferenciado e invasión perineural, por lo que se decide realizar radioterapia complementaria con cobalto hasta acumular una dosis de 6000 cGy. En el 2002 se diagnosticó una nueva recidiva tumoral que se declaró inoperable, asociada con un nódulo pulmonar apical, interpretada como una posible metástasis, por lo que se decide volver a irradiar como manejo paliativo.

Otros diagnósticos realizados en el paciente incluyen carcinoma basocelular (CBC) y queratosis seborreicas.



Figura 3. Presencia de múltiples cicatrices de CEC en la cara. Obsérvese exanteración de la órbita izquierda y colgajo libre en la región frontal.

**Caso 4**

Paciente de sexo masculino de 29 años, procedente de Sincelajo, Sucre, con diagnóstico de EV desde los 25 años. Ingresa a la institución en el 2004. Había sido tratado extra-institucionalmente con radioterapia por dos CEC en la re-

gión frontal con posterior aparición de múltiples tumores clínicamente compatibles con carcinomas basocelulares (CBC) alrededor de la zona de radioterapia, por lo que es remitido al INC (Figura 4). El paciente presentaba un extenso compromiso en el tronco y las extremidades caracterizado por lesiones similares a pitiriasis versicolor (Figura 5). No se tomó biopsia confirmatoria pues el paciente no regresó a la institución.



Figura 4. Paciente joven con múltiples tumores en la cara; principalmente alrededor del área de radiodermatitis.

**Caso 5**

Paciente de 35 años, de sexo masculino, procedente de Lenguaque, Cundinamarca, con diagnóstico de EV, manifestado clínicamente por múltiples verrugas planas (Figura 5). Ingresa al INC en 1981 y durante su seguimiento se diagnostican dos CEC en el labio superior izquierdo y en el ala nasal del mismo lado, los cuales fueron manejados con rayos X superficiales hasta ajustar una dosis de 4500



Figura 5. Extenso compromiso en el tronco y las extremidades superiores por lesiones similares a pitiriasis versicolor.

## Epidermodisplasia verruciforme

cGy. Posteriormente se le diagnostican CBC y tumores benignos, tales como queratosis seborreicas y un poroma ecrico de ubicación supraclavicular, que es resecado totalmente al tomar la biopsia en forma escisional.

### Caso 6

Paciente de sexo masculino de 24 años, procedente de Fundación, Magdalena, con diagnóstico de EV desde los 12 años, quien desde los 24 años presenta múltiples CEC infiltrantes, con posterior aparición de múltiples CBC en el tórax, enfermedad de Bowen en la areola y el dorso de las manos y queratosis seborreicas en el cuello (Figura 6). Los tumores malignos fueron manejados con resección quirúrgica y otros con criocirugía. Uno de los CEC ubicado en la región preauricular, presentó una recidiva inoperable, por lo que fue manejado con radioterapia de cobalto paliativamente, recibiendo una dosis acumulada de 7500 cGy y quimioterapia con 5 fluoruracilo y cisplatino.



Figura 6. Se observan múltiples queratosis seborreicas en el cuello.

## DISCUSIÓN

La epidermodisplasia verruciforme (EV) es un desorden heredado autosómico recesivo, descrito por Lewandowsky y Lutz en 1922, relacionado con la presencia persistente de subtipos específicos del virus del papiloma humano (PVH), caracterizado por la aparición desde la niñez de máculas similares a las de la pitiriasis versicolor y verrugas planas, y en la edad adulta por la conversión maligna, desarrollando CEC, especialmente en áreas fotoexpuestas.<sup>1</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La EV es una enfermedad de amplia distribución mundial, sin predilección por género o raza.<sup>4,5</sup> Su incidencia exacta no se conoce. En cuanto a su presentación existen dos formas, la esporádica y la familiar, siendo la primera la forma más común,<sup>6</sup> y en donde no se reporta ningún pariente con la enfermedad. En nuestra serie sólo dos de los pacientes tenían hermanos con la enfermedad y tres no referían parientes comprometidos (Cuadro 1).

Se ha encontrado que pacientes inmunosuprimidos pueden presentar un “síndrome similar a EV”, descrito con mayor frecuencia en pacientes trasplantados renales<sup>1</sup> y en los últimos años en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH),<sup>7,8</sup> asociado con la inmunosupresión prolongada que permite la persistencia de infección por PVH.

## ETIOLOGÍA

### Genética

La susceptibilidad genética al virus se hereda de forma autosómica recesiva, aunque también se han descrito algunos casos ligados al X.<sup>9</sup>

Existe una frecuencia alta de consanguinidad entre los casos reportados, siendo de 11% en Europa y hasta un 40% entre japoneses, y en las familias con la enfermedad, hasta un 30% de los familiares adquirirán esta patología en algún momento de sus vidas.<sup>9</sup>

En los pacientes colombianos estudiados por el doctor La Rueda, en asociación con el doctor Orth (Instituto Pasteur-París), se encontró que el locus relacionado con la EV (EV-1) está localizado en el cromosoma 17q25.<sup>10,11</sup> Este sitio codifica las proteínas envueltas en el control de las infecciones intracelulares, actuando sobre la expresión del genoma viral o en la actividad de las proteínas virales no estructurales como la E1, E2, E6 o E7. Además, estos genes también pueden tener algún tipo de papel en el control inmunológico de las infecciones por PVH.<sup>10</sup>

Otro aspecto interesante es que en la misma región del cromosoma 17q25 se encuentra el locus de la psoriasis (PSORS2), y un segundo locus de susceptibilidad para la EV (EV2) se encuentra en el cromosoma 2p, junto con el locus de susceptibilidad para la psoriasis.<sup>12</sup> Estas asociaciones explican la presencia del PVH en pacientes con psoriasis, especialmente las formas familiares.<sup>13,15</sup>

***Epidermodisplasia verruciforme***

Cuadro 1. Características principales de los pacientes en el reporte de casos

Nº Caso	Año de ingreso al INC	Edad	Lugar de origen	Antecedentes familiares de EV	Tipos de tumoraciones malignas	Tipos de tumores benignos	Complicaciones	Tratamiento
1	2002	32	Boyacá	Negativos	-Múltiples CEC, uno de ellos en frente.	No presentó	-CEC en región frontal derecha recidivante (tres ocasiones) con compromiso de la dura madre. -Invasión perineural fotonos (dosis total	- Cirugía - Criocirugía. - Exanteración de órbita derecha, colgajo libre - Radioterapia con 6000 cGy)
2	1998	59	Boyacá	No hay datos	-CEC en el dorso de la mano derecha -Queratosis actínicas		-Metástasis axilares con conglomerado ganglionar. - Invasión perineural fotonos (dosis total	- Cirugía - Criocirugía. -Desarticulación interescapulotorácica -Radioterapia con 6000 cGy)
3	1994	58	Norte de Santander	Negativos	-CEC múltiples - CBC	-Queratosis Seborreicas	- CEC frontoparietal izquierdo con compromiso de párpado inferior, maxilar superior reborde y piso orbitario. - Positividad en bordes de resección e invasión perineural - Recidiva tumoral y posible metástasis pulmonar apical derecha.	- Cirugía -Maxilectomía, exanteración de órbita izquierda. -Radioterapia con cobalto (dosis total 6000 cGy). -Reirradiación paliativa
4	2004	29	Sucre	Hermano	- CEC in situ. -CBC múltiples	Ninguno		-Radioterapia (previo ingreso INC)
5	1981	35	C/marca	Hermanos	- CEC - CBC	-Poroma ecrino -Queratosis seborreicas		-Radioterapia con rayos x superficiales (dosis total 4500 cGy) - Electrofulguración - Crioterapia
6		24	Fundación Magdalena	Negativos	-CEC múltiples, infiltrantes -CBC múltiples -Enfermedad de Bowen -Queratosis actínicas	-Queratosis Seborreicas		-Cirugía -Crioterapia -Quimioterapia con cisplatino y 5-fluoruracilo -Radioterapia con cobalto (dosis total 7500 cGy).

### **Papel del papiloma virus humano (PVH)**

Por lo menos 20 tipos de PVH se han asociado con la EV (EV-PVH), incluyendo el 3, 5, 8-10, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 37, 38, 47, 49, 75, 76 y 80, los cuales se pueden clasificar de acuerdo con su estructura de DNA y su capacidad oncogénica.<sup>16</sup> En el caso de los pacientes que presentan lesiones clínicamente benignas, prevalecen los tipos 3 y 10, involucrados en el origen de las verrugas planas en la población general.<sup>1,16</sup> Aquellos que desarrollan las lesiones malignas son infectados preferiblemente por los tipos 5 y 8, y en menor frecuencia por los tipos 14, 17, 20, 25 y 47.<sup>12,17</sup>

En la población inmunosuprimida, como trasplantados renales y VIH positivos, se ha documentado mayor incidencia de infección por aquellos tipos del PVH que afectan a la población general, como el 2-4, 10 y 28, así como los específicos de la EV, desarrollando lesiones con las mismas características clínicas que los pacientes con EV, con la única diferencia que pueden ser transitorias si la inmunosupresión se revierte, como en el caso de pacientes con VIH tratados con antirretrovirales.<sup>8,18</sup>

Varios tipos de EV-PVH se han encontrado en la piel en el 35% de los pacientes sin EV con cáncer de piel, y 33% en la piel normal de los pacientes expuestos a PUVA, en reservorios, especialmente en los folículos pilosos (45%-62%).<sup>2</sup>

La capacidad oncogénica del los tipos 5 y 8 se debe a la acción que las oncoproteínas tempranas (E6 y E7) del PVH al interferir con proteínas supresoras tumorales, principalmente el p53 y el pRB, que llevan a su expresión aberrante.<sup>19,20</sup> En el caso de los EV-PVH, especialmente el tipo 5, la acción de E6 y E7 se desconoce. Ambas proteínas E6 y E7 son expresadas en cánceres asociados a la EV, pero la integración del DNA viral en el huésped sólo se evidencia en las metástasis. La p53 se encuentra expresada en mayor porcentaje en lesiones benignas y malignas de pacientes con EV.<sup>2, 12, 20,21.</sup>

### **Papel de la inmunidad**

Una de las características más importantes que presentan los pacientes con EV es el defecto de la inmunidad mediada por células, manifestado por la inhibición en la citotoxicidad contra los queratinocitos infectados por los EV-PVH.<sup>3</sup>

Clínicamente la inmunosupresión local se manifiesta por una anergia cutánea (falta de reacción ante sensibilizantes externos como el dinitroclorobenceno) en los pacientes con EV-PVH.<sup>1,22</sup> Otros presentan reducción de la relación linfo-

citós B/linfocitos T (LB/LT) o alteración en la migración espontánea de neutrófilos.<sup>23</sup>

El factor transformante del crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), cuya expresión se encuentra aumentada en la EV, se asocia con propiedades inmunosupresivas.<sup>1</sup>

Sumado a las alteraciones anteriores, la interleuquina 4 (IL-4) y la IL-10 pueden incrementar defectos en el sistema inmune, disminuyendo la respuesta inmune celular, y los altos niveles de IL-1 e IL-6 pueden tener importancia en el proceso de dispersión e invasión maligna en pacientes con EV.<sup>24</sup>

### **Rayos ultravioleta**

La exposición al sol se asocia con una mayor expresión del DNA de los EV-PVH, debido a un aumento en la susceptibilidad a infecciones virales generada por la inmunosupresión causada por los UV.<sup>25</sup>

Los rayos UVB son capaces de inducir inmunosupresión local y sistémica a través de la alteración en la presentación antigénica y la respuesta Th1 y Th2.<sup>25</sup> Uno de los mediadores de esta inmunosupresión local producida por los rayos UV es el ácido urocánico, que es un gran absorbente de estos rayos en el estrato córneo. Cuando se lleva a cabo la exposición solar, el ácido urocánico es isomerizado de la forma trans a la forma cis. Los niveles de esta última forma están elevados en pacientes con EV.<sup>1</sup>

Respecto a la función de las citoquinas, se ha encontrado que el factor de necrosis tumoral (TNF), cuya producción está genéticamente determinada, tiene un papel en la susceptibilidad o resistencia a los efectos de los rayos UVB. En el caso de los pacientes con EV, hay un incremento en la expresión de TNF RNA mensajero en la piel lesional,<sup>26</sup> lo que explica una mayor susceptibilidad al efecto de los UV.

Todo este proceso de inmunosupresión se convierte en un factor de riesgo para la producción de cáncer sumado al efecto mutagénico propio de los UV.<sup>16, 27</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

Existen dos formas clínicas: benigna y maligna. La benigna está asociada con el PVH3 y el 10, manifestándose con verrugas planas, monomorfas, similares a las que afectan a la población normal. Sin embargo, en nuestra opinión, esta forma benigna no corresponde a una EV, pues no encontramos las lesiones tipo pitiriasis versicolor en el tronco, tan características de la EV. La forma maligna asociada con los tipos 5 y 8 se presenta de una manera más polimorfa,

## Epidermodisplasia verruciforme

con máculas y placas que varían desde acrómicas hasta café o rojizas.<sup>4</sup>

Las primeras lesiones aparecen en la niñez, aproximadamente entre los cuatro y ocho años, pero se manifiestan plenamente en la etapa media de la vida. Se trata de verrugas planas que se localizan en la cara dorsal de las manos, el cuello y la cara. Posteriormente se desarrollan máculas y placas similares a la pitiriasis versicolor en tronco. El cuero cabelludo y las mucosas por lo general no se afectan. Las verrugas en las extremidades, especialmente las inferiores, tienden a confluir, formando grandes placas hiperpigmentadas. La evolución clínica muestra que, a pesar del tratamiento, las lesiones persisten. Los cambios tipo placas eritematosas y queratosis actínicas sólo aparecen en etapas más tardías, en el tronco y las áreas expuestas al sol.<sup>4</sup>

La edad de inicio de los síntomas en nuestros pacientes sólo pudo ser documentada en dos de ellos, que fue a los siete y doce años. La clínica es similar a lo que describe la literatura, es decir, las que corresponden a pitiriasis versicolor están ubicadas principalmente en el tronco y el cuello, y las verrugas planas, en la cara.

La transformación maligna ocurre entre un 30% y 50%, usualmente en la tercera década de vida, predominantemente en áreas fotoexpuestas como la cara (frente) en un 40% y tan sólo un 16% en áreas no expuestas, como el tronco y la vulva.<sup>28</sup> La alta incidencia de cáncer en las áreas fotoexpuestas se explica probablemente por la exposición prolongada a los rayos UVB como cofactor de los EV-VPH oncogénicos.<sup>2-4</sup> Los tumores desarrollados reportados no son localmente destructivos y se caracterizan por tener un bajo potencial invasivo y metastásico. Las metástasis ocurren en tumores irradiados o sometidos a la influencia de otros co-carcinógenos.<sup>4</sup> El principal cáncer desarrollado es el escamocelular en 91% de los casos (Figura 7), seguido por el carcinoma tipo Bowen (25%), el carcinoma basocelular (6%-8%) y los carcinomas ecrinos (2%). Motegi y colaboradores reportan un caso raro de un tumor triquitelmal proliferante asociado con el tipo EV-PVH 21 (28).

En nuestra serie las principales lesiones malignas encontradas fueron el CEC, tanto *in situ* (queratosis actínicas, enfermedad de Bowen) como invasor. En cuatro pacientes se documentó la edad de aparición, siendo la más temprana a los 24 años. Estos tumores se caracterizaron por ser múltiples y estar ubicados en áreas fotoexpuestas, tales como la frente y el dorso de las manos, aunque cabe mencionar la ubicación de uno de ellos en la areola. Todo lo anterior concuerda en frecuencia y ubicación con lo reportado por la literatura.

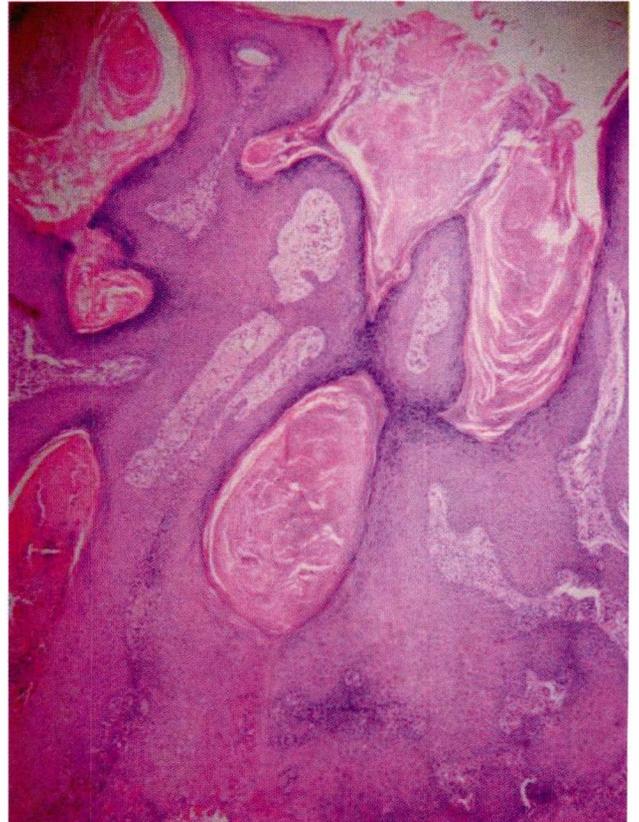


Figura 7. CEC bien diferenciado en un paciente con EV.

Contrariamente a lo reportado en la literatura, el común denominador que tuvieron los tumores de nuestros pacientes fue su comportamiento recidivante y agresivo, con invasión a la duramadre en uno de ellos, y en tres de ellos con invasión perineural. En cuanto a la frecuencia de las metástasis, ésta se documentó en dos de los seis pacientes, situación que difiere de la literatura, en la que se dice que es raro encontrarlas. También es importante resaltar la frecuencia de presentación del CBC en nuestra serie, hallada en la mitad de los pacientes.

Otros tumores que se han asociado con la EV son los quistes epidermoides,<sup>29</sup> las queratosis seborreicas pigmentadas y el sarcoma de Kaposi.<sup>30</sup> En tres de nuestros pacientes se encontraron lesiones tumorales benignas como queratosis seborreicas, ubicadas principalmente en el área del cuello, y en uno de ellos una lesión supraclavicular derecha diagnosticada como poroma ecrino.

## Epidermodisplasia verruciforme

Las manifestaciones no dermatológicas son raras. Rubaie y colaboradores reportan el caso de dos hermanos con lesiones típicas en la piel de epidermodisplasia verruciforme asociada con manifestaciones neurológicas consistentes en dificultades en el habla y sordera.<sup>31</sup>

### HISTOPATOLOGÍA

Para las lesiones producidas por los EV-PVH, su característica común de las lesiones es el efecto citopático específico (Figura 8). La intensidad de este efecto depende de la carga viral y la actividad de la enfermedad. Se observa hiperqueratosis y acantosis moderada, con células grandes organizadas en nidos, en las capas granular y espinosa de la epidermis, con palidez entre azul y gris y halos perinucleares de manera ocasional.<sup>32</sup>

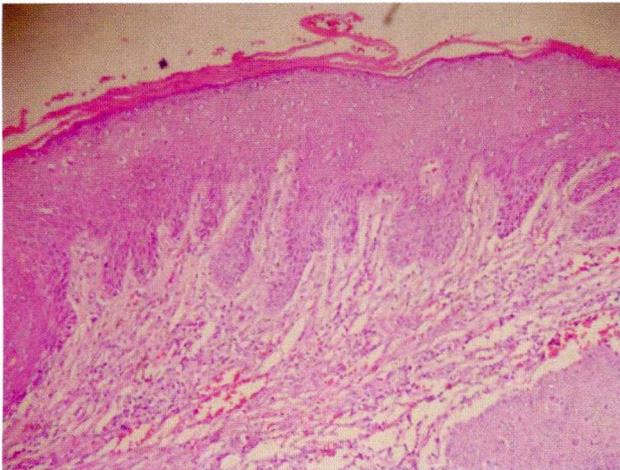


Figura 8. Piel de un paciente con EV en donde se observa hiperqueratosis paraqueratótica, además de cambios citopáticos en la epidermis típicos de EV.

Las variaciones en los hallazgos histopatológicos se dan de acuerdo con la ubicación de las lesiones y el estado inmune del paciente. Las lesiones cutáneas del área genital tienen hiperqueratosis marcada,<sup>32</sup> y en el caso de los pacientes trasplantados o con VIH la histopatología carece de las características clásicas de la EV y el riesgo de displasia es mucho mayor.<sup>33</sup>

A la microscopía electrónica se observan las características de las células displásicas, tales como el aclaramiento del citoplasma y el nucleoplasma con partículas virales que llenan el núcleo de las células superficiales, tanto en el estrato espinoso como en el basal.

Para las lesiones premalignas y malignas se observan abundantes células disqueratóticas y atipia.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La acroqueratosis verruciforme se caracteriza por pápulas similares a las verrugas planas, y en el dorso de las manos, los codos y las rodillas son muy similares clínicamente a la EV, pero con una histopatología característica de papilomatosis en capitel de iglesia que permite la diferenciación.

El liquen plano se caracteriza por pápulas aplanadas pruriginosas en la zona volar de las manos y las piernas, con compromiso característico de las mucosas.

Otras condiciones que hay que tener en cuenta para el diagnóstico diferencial son la estuco-queratosis, el nevus epidérmico y las lesiones tipo EV de los pacientes VIH y trasplantados.<sup>31</sup>

### TRATAMIENTO

El manejo principal es la protección solar desde la niñez, acompañada de observación y seguimiento clínico, buscando la prevención y detección temprana de las lesiones, tanto premalignas como malignas, las cuales, una vez establecidas, deben ser tratadas quirúrgicamente con márgenes de resección que dependen de la agresividad del tumor. La radioterapia está contraindicada por el riesgo de inducción de nuevas lesiones, de recidiva local y de metástasis. Sin embargo, en los casos irreseccables puede ser una alternativa. A este respecto queremos aclarar la situación que se presentó con el paciente del caso número cinco, el cual recibió radioterapia como manejo inicial de sus GEC. Esta situación se puede explicar por el hecho de que el paciente ingresó en 1981 inicialmente por radioterapia, época en la cual no estaban muy claras las consecuencias de este tipo de manejo. Respecto a los demás pacientes que también recibieron radioterapia, ésta se les ordenó como única opción de manejo ante carcinomas irreseccables y con una gran capacidad de recidiva.

En cuanto al manejo farmacológico, existen reportes de casos en que se usó interferón alfa sistémico o intraleSIONAL, a una dosis de 1 µg/kg/semanal, solo o combinado con retinoides como el etretinato y el acitretin, con dosis que oscilan entre 0.2 -1 mg/kg/día, con resultados transitorios.<sup>22,34,35</sup> Por ello, y por la toxicidad sistémica de dichos tratamientos, no son usados en nuestra institución.

## *Epidermodisplasia verruciforme*

Otro medicamento utilizado es la cimetidina, a una dosis de 40 mg/día, con resultados controvertidos, ya que en algunos estudios se habla de mejoría a los tres meses de su uso,<sup>36</sup> mientras que en otros se reporta fracaso total.<sup>37</sup>

### **CONCLUSIÓN**

La importancia del reconocimiento de un paciente con EV radica en la prevención y seguimiento que se debe rea-

lizar ante la ocurrencia de cáncer de piel, lo cual va a influenciar directamente el pronóstico.

Hemos presentado una serie que, aunque pequeña, representa un gran cambio a lo reportado en la literatura en lo que se refiere a comportamiento tumoral, caracterizándose por su agresividad en cuanto a invasión local y capacidad de hacer metástasis.

## *Epidermodisplasia verruciforme*

### *Bibliografía*

1. Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia Verruciformis as a model of human papillomavirus induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1312-18.
2. Majewski S, Jablonska S. Do Epidermodysplasia Verruciformis human papillomaviruses contribute to malignant and benign epidermal proliferations? *Arch Dermatol* 2002; 138:649-654.
3. Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia Verruciformis as a model of human papillomavirus induced genetic cancers: the role of local immunosurveillance. *Am J Med Sci.* 1992; 304:174-9.
4. De Oliveira WR, Festa Neto C, Rady PL, Tyring SK. Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17:394 -8.
5. Kawashima M. Epidermodysplasia Verruciformis. *J Dermatol* 1992; 19: 707-9.
6. Androphy EJ, Dvoretzky I, Lowy DR. X linked inheritance of Epidermodysplasia Verruciformis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 864-68.
7. Davison SC, Francis N, McLean K, Bunker CB. Epidermodysplasia verruciformis-like eruption associated with HIV infection. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:311-2.
8. Haas N, Fuchs PG, Hermes B, Henz BM. Remission of epidermodysplasia verruciformis-like skin eruption after highly active antiretroviral therapy in a human immunodeficiency virus-positive patient. *Br J Dermatol* 2001; 145: 669-70.
9. Sehgal VN, Luthra A, Bajaj P. Epidermodysplasia verruciformis: 14 members of a pedigree with an intriguing squamous cell carcinoma transformation. *Int J Dermatol.* 2002; 41: 500-3.
10. Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B, Favre M, Orth G. A susceptibility locus for epidermodysplasia verruciformis, an abnormal predisposition to infection with the oncogenic human papillomavirus type 5, maps to chromosome 17qter in a region containing a psoriasis locus. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 259-63.
11. Tate G, Suzuki T, Kishimoto K, Mitsuya T. Novel mutations of EVER1/TMC6 gene in a Japanese patient with epidermodysplasia verruciformis. *J Hum Genet.* 2004; 49: 223-5.
12. Majewski S, Jablonska S. Why epidermodysplasia verruciformis - a rare genetic disease - has raised such great interest. *Int J Dermatol* 2004; 43: 309-11.
13. Majewski S, Jablonska S. Possible involvement of epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses in the immunopathogenesis of psoriasis: a proposed hypothesis. *Exp Dermatol.* 2003; 12: 721-8.
14. Mahe E, Bodemer C, Descamps V, Mahe I, Crickx B, De Prost Y, Favre M. High frequency of detection of human papillomaviruses associated with epidermodysplasia verruciformis in children with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 819-25.
15. Orth G, Favre M, Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis defines a subset of cutaneous human papillomaviruses. *J Virol* 2001; 75: 4952-3.
16. Struijk L, Bavinck JN, Wannigen P, Van der Meijden E, Westendorp R, Schegget JT, Feltkamp M. Presence of Human Papillomavirus DNA in plucked eyebrow hairs is associated with a history of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1531-5.
17. De Oliveira WR, He Q, Rady PL, Hughes TK, Neto CF, Rivitti EA, et al. HPV typing in Brazilian patients with Epidermodysplasia verruciformis: High prevalence of EV-HPV 25. *J Cutan Med Surg.* 2004; 8 (2): 110-5
18. Morrison C, Eliezri Y, Magro C, Nuovo GJ. The histologic spectrum of epidermodysplasia verruciformis in transplant and AIDS patients. *J Cutan Pathol;* 29(8): 480-9.
19. Harwood CA, Suretheran T, Sasieni P, Proby CM, Bordea C, Leigh IM, Wojnarowska F, Breuer J, McGregor JM. Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *Br J Dermatol* 2004; 150: 949-57.
20. Padlewska K, Ramoz Nicolas, Cassonnet P, Riou G, Barrois M, Majewski S et al. Mutation and abnormal expression of the p53 gene in the viral skin carcinogenesis of Epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 935-42.
21. Jablonska S, Majewski S. Epidermodysplasia verruciformis: what's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 381-2.
22. Pereira de Oliveira WR, Carrasco S, Neto CF, Rady P, Tyring SK. Nonspecific cell-mediated immunity in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J Dermatol* 2003; 30: 203-9.
23. Iraj F, Faghihi G. Epidermodysplasia verruciformis: association with isolated IgM deficiency and response to

***Epidermodisplasia verruciforme***

- treatment with acitretin. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 122-6.
24. Pereira de Oliveira WR, Rady P, Grady J, Hughes T, Festa C, Rivitti E, Tying S. Polymorphisms of the interleukin 10 gene promoter in patients from Brazil with epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 639-43.
  25. Termorshuizen F, Feltkamp MC, Struijk L, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN, Loveren Hv H. Sunlight exposure and (sero)prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1456-62.
  26. Yoshikawa T, Rae V, Bruins-Slot W, Van den Berg JW, Taylor JR, Streilein JW. Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol*. 1990; 95: 530-36.
  27. Boxman I, Russell A, Mulder L, Bavinck J, Ter Schegget J, Green A. Association between Epidermodysplasia verruciformis associated Human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hair and solar keratoses. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1108-12.
  28. Motegi S, Tamura A, Endo Y, Kato G, Takahashi A, Negishi I, Ishikawa O. Malignant proliferating trichilemmal tumour associated with human papillomavirus type 21 in epidermodysplasia verruciformis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 180-2.
  29. Tobin E, Rohwedder A, Holland SM, Philipsand JB, Carlson JA. Recurrent "sterile" verrucous cyst abscesses and epidermodysplasia verruciformis like eruption associated with idiopathic CD4 lymphopenia. *Br J Dermatol* 2003; 149: 627-29.
  30. Roncalli de Oliveira W, Neto CF, Rady PL, Tying SK. Seborrheic keratosis-like lesions in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J Dermatol* 2003; 30: 48-53.
  31. Rubaie S, Breuer J, Inshasi J, SaadyCes S, FathiMbbch I. Epidermodysplasia verruciformis with neurological manifestations. *Int J Dermatol* 1998; 37: 766-67.
  32. Nuovo GJ, Ishag M. The histologic spectrum of epidermodysplasia verruciformis. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24: 1400-6.
  33. Morrison C, Eliezri Y, Magro C, Nuovo G. The histologic spectrum of epidermodysplasia verruciformis in transplant and AIDS patients. *J Cut Pathol* 2002; 29: 480-89.
  34. Gubinelli E, Posteraro P, Cocuroccia B, Girolomoni G. Epidermodysplasia verruciformis with multiple mucosal carcinomas treated with pegylated interferon alfa and acitretin. *J Dermatolog Treat*. 2003; 14: 184-8.
  35. Androphy EJ, Dvoretzky I, Maluish AE, Wallace HJ, Lowy DR. Response of warts in epidermodysplasia verruciformis to treatment with systemic and intralesional alpha interferon. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 197-202.
  36. Micali G, Nasca MR, Dall'Oglio F, Musumeci ML. Cimetidine therapy for epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48:S9-10.
  37. De Oliveira WR, Neto CF, Rivitti EA. The lack of a clinical effect of cimetidine in the treatment of epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (6) : e14 ; author replay e15. Comment on : *J Am Acad Dermatol*. 2003 Feb;48(2 Suppl):S9-10.

