

Epidermodisplasia Verruciforme (Lewandowsky y Lutz, 1922)

Luis Alfredo Rueda Plata

CASO CLINICO

Paciente de 20 años, varón, agricultor, natural y residente en la cordillera andina de Colombia, de raza mestiza con predominio blanco. Hijo de padres consanguíneos (primos segundos) y nieto de primos hermanos. Desde niño presenta una erupción generalizada que se inició por múltiples placas escamosas, al principio pitiriasiformes y blanquecinas en el rostro que se fueron haciendo eritematosas, al tiempo que aparecieron pápulas verrugosas aplanadas en dorso de manos y cara anterior de piernas, así como placas eritematoescamosas, algo pigmentadas en el tronco. Las lesiones de cara y tronco empeoran con la exposición al sol.



**Fig. 1 :
Lesiones
iniciales de E.V.
hipocrómico-
escamosas.**

A la exploración presenta en la frente varias placas eritematoescamosas sugestivas de queratosis actínicas, numerosas placas en el tronco que recuerdan la pitiriasis versicolor, pero más firmes y en dorso de manos, antebrazos, piernas y dorso de pies múltiples pápulas aplanadas, similares a verrugas planas y algunas pocas a verrugas vulgares. En los miembros se aprecia fenómeno de Koebner. No hay lesiones en mucosas, semimucosas, palmas o plantas ni en cuero cabelludo. Estado general excelente.

Ha recibido numerosos tratamientos con queratolíticos sin resultados, así como electrocoagulación de múltiples verrugas con recidivas.

Se tomaron biopsias de las verrugas planas del dorso de manos, de las lesiones eritematoescamosas del tronco y de las queratosis de la frente. La anatomía patológica mostró en las lesiones de manos y tronco alteraciones típicas de las lesiones benignas de la Epidermodisplasia verruciforme y en la queratosis de la frente un epiteloma intraepidérmico tipo Bowen con algunas células E.V.

1. CONCEPTO

La Epidermodisplasia verruciforme (E.V.) es una rara dermatosis precancerosa con determinismo genético, habitualmente transmitida en recesividad y consistente en una especial susceptibilidad frente a un grupo de Papilomavirus (PVH) estrechamente relacionados, que inducen numerosas lesiones benignas, así como epitelomas bowenoides y cánceres invasores, especialmente en áreas expuestas a la luz. Se acompaña algunas veces de epitelomas basocelulares y otros tumores anexiales, verrugas seboreicas y displasias nevoides. Se presenta frecuentemente con carácter familiar, afectando varios hermanos en una generación, siendo relativamente frecuente la consanguinidad de los

Epidermodisplasia Verruciforme

ancestros. A veces se acompaña de retardo mental en el propio paciente o en su familia.

Esta enfermedad es clave para el estudio del papel etiológico de los virus como inductores de cáncer cutáneo y, por la incidencia de factores genéticos, virales, inmunológicos y ambientales, representa un modelo para el estudio del cáncer en general.^(1,2)

2. CLINICA

La enfermedad afecta indistintamente a hombres y mujeres y se la ha descrito en todas las razas. Se inicia en la infancia, entre los 5 y los 8 años y, menos frecuentemente hacia la pubertad. Aparecen primero múltiples lesiones hipocrómicas escamosas, pitiriasiformes, en cara y cuello, (Fig. 1) de las cuales unas desaparecen y otras evolucionan a pequeñas pápulas hipocrómicas, al tiempo que aparecen verrugas aplanadas, rosadas o del color de la piel, similares a verrugas planas (Fig. 2) en dorso de manos y antebrazos, rodillas, piernas y dorso de pies. Muchas pápulas son confluentes y, especialmente en los miembros, se puede ver fenómeno de Koebner. Entre los 7 y los 17 años aparecen máculas generalizadas, pero de predominio en el tronco, eritemato-escamosas, bien definidas, algunas liquenoides, otras pigmentadas, semejantes a pitiriasis versicolor. En codos y rodillas pueden tener un aspecto psoriasisiforme. Algunas verrugas se hacen hiperqueratósicas semejando cuernos cutáneos o verrugas vulgares. No se observan lesiones en mucosas, semimucosas ni en plantas y solo excepcionalmente en las palmas. La afección persiste toda la vida. Ocasionalmente puede observarse una erupción transitoria de máculas hipocrómico-escamosas en hijos de pacientes epidermodisplásicos^(3,4). Existen pocos casos paucisintomáticos.

La cancerización es variable según las razas y zonas geográficas del planeta: desde 0 en una serie nigeriana hasta el 64 % en otra. Se han reportado pocos casos de cáncer en la raza negra, pero el seguimiento de los pacientes epidermodisplásicos en Africa es deficiente. Nuestra experiencia en 18 casos, 17 de ellos en 5 familias, muestra que la cancerización es constante en el adulto, ocurriendo alrededor de la 3a. década, pero pudiendo ser temprana (10-12 años de edad) o tardía (un caso a los 47 años). Todos nuestros casos no cancerizados han sido en niños o jóvenes.



Fig. 2 : Pápulas a tipo de verrugas planas en dorso de manos con fenómeno de Koebner y lesiones eritematoescamosas en el tronco.

La malignización se inicia siempre por lesiones similares a queratosis actínicas o por placas eritematoerosivas y costrosas, localizadas principalmente en las regiones expuestas (cara y en especial en la frente) pero también en regiones cubiertas (Fig. 3) como los glúteos y el escroto⁽⁴⁾. Casos excepcionales se han descrito en margen anal, palmas, plantas, axilas y cuero cabelludo.

Estos elementos evolucionan hacia la formación de tumores escamocelulares verrugosos, nodulares, vegetantes, ulcerosos y úlcerovegetantes, estos últimos enormemente destructivos y resistentes a toda terapéutica llevando fatalmente a la muerte. Sin embargo los casos metastásicos son excepcionales⁽⁵⁾. En la casuística colombiana son frecuentes los carcinomas espinocelulares pigmentados que simulan verrugas seborreicas, epitelomas basocelulares pigmentados y melanomas.

En numerosos casos se ha señalado la presentación de otros tumores: nevus pigmentarios y vasculares, fibromas y tumores sebáceos, queratosis seborreicas, muy frecuentes en la casuística colombiana, tumores fibroepiteliales, leucoplasia (de discutible relación con la EV por tratarse de una mucosa), epitelomas basocelulares, poromas ecrinos e hidradenomas nodulares, estos últimos descritos en nuestra casuística⁽⁶⁾.

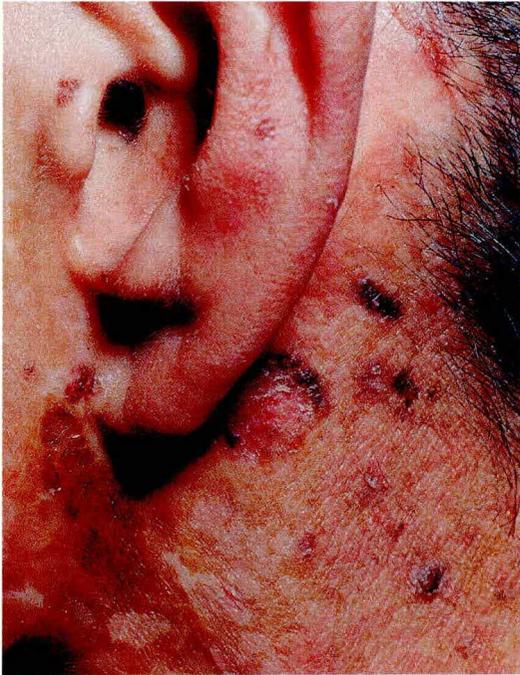


Fig. 3 : Queratosis actínicas, Bowenoides, carcinomas escamocelulares, queratosis seborreicas.

Igualmente se ha informado la asociación con Ictiosis, queilitis granulomatosa, queratodermia palmoplantar, acroqueratosis verruciforme, miopía e hipoacusia, estrabismo, alteraciones óseas, ungueales y dentarias, trastornos neurovegetativos y endocrinos y anomalías congénitas en los pacientes u otros miembros de la familia. De gran interés es su asociación con retardo mental (10-15%) en el propio paciente o en sus familiares. (Véase cuadro 1)

3. HISTOPATOLOGIA

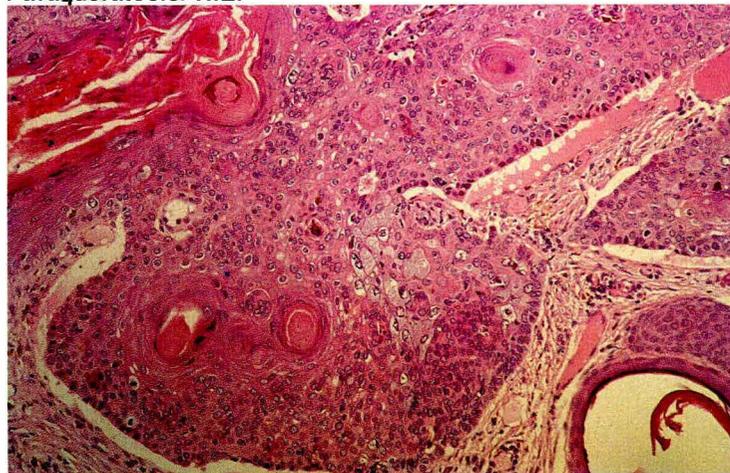
La E.V. tiene un cuadro histológico y ultraestructural patognomónico que permite su diferenciación de las demás verrugas^(7,8,9). Como resultado del efecto citopático de la replicación viral en las células permisivas, todas las lesiones benignas tienen básicamente el mismo cuadro histológico. En las pápulas similares a verruga plana describimos acantosis con prominentes nidos de grandes células claras que se extienden desde un nivel suprabasal hasta la granulosa, principalmente a nivel de

las crestas interpapilares. Sobre estos nidos pueden verse columnas paraqueratósicas. Estas células tienen un citoplasma enorme, grisoso claro y grumoso a la HE con gruesa membrana citoplasmática sin puentes intercelulares. El núcleo muestra una vacuola central, que puede observarse aún en las células de los estratos bajos del cuerpo mucoso sin alteraciones citoplasmáticas (Fig. 4). Las denominamos células epidermodisplásicas.^(10,11,12) En los cortes semifinos, la vacuola es más visible. Algunas células muestran varios cuerpos de inclusión en el núcleo, diferentes de los de Liptzchut de las demás verrugas (Fig. 5). En las lesiones eritematosas, pigmentadas e hipocrómicas no hay acantosis. Las células E.V. se disponen en banda bajo la capa córnea. La vacuola intranuclear se ve también claramente, a veces con inclusiones virales. (Véase cuadro 2)

Al microscopio electrónico la vacuola intranuclear corresponde a una zona central con material filamentoso, que comienza en la vecindad del nucleolo en células del estrato malpighiano en donde aún no se observan partículas virales. En la periferia de este viroplasma se forman múltiples cristales virales, solo cuando las células alcanzan la granulosa, agrupados en islotes de virus icosaédricos que corresponden a los cuerpos de inclusión de los cortes semifinos (Fig. 6 y 7) Véase Cuadro 3 ^(10,11,12).

Las lesiones eritematoescamosas y erosivas similares a queratosis actínicas muestran un carcinoma

Fig. 4 : Histopatología. Acantosis con nidos de células E.V. con núcleo vacuolado (visible aún en las células más bajas) y abundante citoplasma claro. Paraqueratosis. H.E.



Epidermodisplasia Verruciforme

espinocelular intraepidérmico bowenoide con algunas células epidermodisplásicas y al M.E. es raro el hallazgo de virus ^(3,11).

Todos los carcinomas epidermodisplásicos, intraepiteliales, invasivos o vegetantes son espinocelulares. Tienen en común su estructura bowenoide con marcada anisocitosis y anisocromasia, células monstruosas de grandes nucleolos y racimos nucleares. Son constantes los globos córneos paraqueratósicos, así como las disqueratosis más variadas en forma y tamaño. Además muchas células vacuoladas sin puentes intercelulares y gruesa membrana citoplasmática, dispuestas en grupos, son características de los carcinomas E.V. Al ME no se ven viriones pero en la microscopía de luz es posible encontrar enormes células EV con citoplasma grumoso y núcleos vesiculosos vacuolados, en los cuales por hibridación molecular se detectan 100 a 300 copias del DNA viral. En estos carcinomas los genomas de PVH se encuentran, al igual que en las lesiones benignas, en forma episómica, es decir como moléculas extracromosómicas, en contraste con los carcinomas cervicales que están integradas, razón para la presencia de las células EV monstruosas en los carcinomas.

Los carcinomas escamocelulares pigmentados, muestran además de su estructura bowenoide y de perlas córneas paraqueratósicas, numerosos macromelanocitos en el parénquima neoplásico que liberan melanina al estroma, donde se observan abundantes melanófagos ^(10,11,12).

Las queratosis seborreicas, así como los epiteliomas basocelulares y los demás tumores anexiales muestran la histopatología propia del tumor, pero en su vecindad pueden observarse células epidermodisplásicas.

4. DIAGNOSTICO

Está basado exclusivamente en la clínica y en la histopatología patognomónica de la E.V. Véanse Cuadros 1, 2, 3.

5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se hace principalmente con las verrugas planas, de las cuales algunos autores confunden casos persistentes con la epidermodisplasia verruciforme. Igualmente existen casos inveterados de verrugas vulgares que pueden ser tomados por E.V.

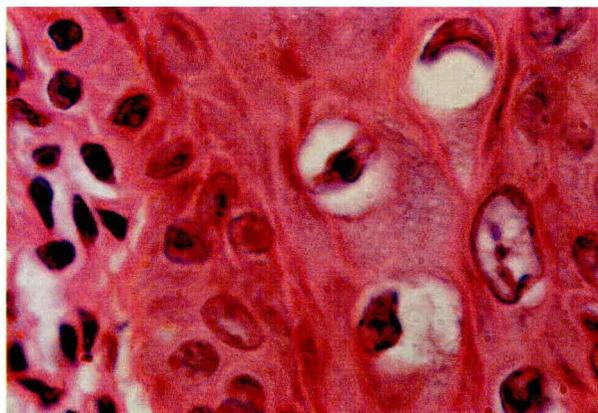


Fig. 5 : Células E.V. a nivel de la granulosa. Núcleos vacuolados con numerosas inclusiones correspondientes a grupos de cristales virales.

Clínicamente la ausencia de lesiones eritematoescamosas tipo pitiriasis versicolor en cara, cuello y tronco en las verrugas planas y vulgares bastarían para establecer su diferencia con la E.V.

Histológicamente las verrugas planas muestran acantosis con células de citoplasma vacuolado, bien individualizadas, a veces con tendencia a agruparse en panal, sin vacuola intranuclear y no se ven inclusiones. Al ME tienen un núcleo de contorno irregular con cromatina marginada y en general contienen escasos virus. Las grandes células epidermodisplásicas con su típico citoplasma y su núcleo vacuolado son inconfundibles y dan un certero diagnóstico⁽¹²⁾. Las lesiones verrugosas hiperqueratósicas pueden mostrar la histopatología de las verrugas vulgares, de un carcinoma escamocelular intraepidérmico hiperqueratósico a tipo de cuerno cutáneo o de acroqueratosis verruciforme. La asociación con esta afección ha sido señalada por algunos As., pero en un caso nuestro pudimos detectar células EV en la periferia de la acroqueratosis.

6. PRONOSTICO

La evolución y el pronóstico es variable según el paciente, dadas las marcadas diferencias de penetrancia y expresividad de la enfermedad. Con un control regular y el tratamiento adecuado de las lesiones precancerosas el pronóstico es bueno. El abandono, generalmente por culpa del paciente, puede conducir al desarrollo de car-

Epidermodisplasia Verruciforme

cinomas avanzados causando gran morbilidad y eventualmente conduciendo al paciente a la muerte.

En los casos bien controlados la esperanza de vida no parece diferir del resto de la población. No se ha



Fig. 6: Microscopía electrónica. Formación del viroplasma en el centro del núcleo y detalle con aspecto grumoso del mismo.

descrito inmunosupresión ni susceptibilidad mayor de estos pacientes a cáncer interno ya sean de tipo sólido o linfomas y leucemias.

11. ETIOPATOGENIA

La Epidermodisplasia Verruciforme (EV) es una enfermedad autosómica recesiva, si bien se han descrito raros casos ligados al cromosoma X⁽¹³⁾ o transmitidos en forma autosómica dominante⁽¹⁴⁾ con posible heterogeneidad genética, penetrancia y expresividad variables. La naturaleza de los genes de la EV es desconocida. De hecho el trastorno genético consiste en un defecto específico de la inmunidad celular en la actividad citotóxica NK, frente a ciertos tipos de PVH propios de la EV. Pacientes con EV pueden sufrir infección por PVH de las verrugas comunes con regresión espontánea o curación persistente después de tratamiento.⁽⁴⁾ Similar fenómeno ocurre con los PVH mucosos y venéreos ya que los virus no solo tienen especificidad de especie sino también de tejido. A los genotipos PVH asociados a la EV se les considera muy comunes y causan múltiples infecciones inaparentes en la población general⁽¹⁵⁾. En hijos de pacientes de EV hemos comprobado una erupción transitoria y espontáneamente resolutoria de

lesiones pitiriasiformes en donde se demostró PVH-5. Esto confirma que la EV se transmite en recesividad, pero como ocurre en otras enfermedades puede haber: a) infección sin enfermedad, b) infección con lesiones transitorias y c) infección con enfermedad, probablemente dependientes del estado inmunológico del paciente^(3,4).

Como la cancerización ocurre más frecuentemente en las áreas expuestas, se consideran los rayos UV como un co-factor en su desarrollo. Sin embargo, la existencia de Bowenoides y carcinomas en áreas no expuestas como el escroto y los glúteos, inducen a pensar que deben existir otros co-factores implicados en la transformación maligna o que la persistencia de los PVH oncogénicos por si solos pueden inducirla, vale decir, que estos actuarían tanto en la fase de promoción como en la de inducción.

Desde que Lewandowsky y Lutz describieran la Epidermodisplasia verruciforme en 1922⁽¹⁷⁾ se debatió si se trataba de una genodermatosis precancerosa como la consideraba Lewandowsky o de una verrugosis generalizada como pensaban otros, entre ellos, el propio Lutz^(18,19,20). La demostración de virus intranucleares por Ruiter y Van Mullen en 1966⁽²¹⁾, confirmada por numerosos autores, entre ellos nosotros,^(9,12) puso de manifiesto el papel etiopatogénico de virus Papova en el desarrollo de la enfermedad.

Hasta 1977 se creía que todos los PVH inductores de condilomas, verrugas y, entre ellas, la EV eran el mismo virus, ya que tenían idéntico aspecto al M.E.: agrupación cristalina dentro del núcleo y con cápside proteica por tinción negativa. En 1972 en el Congreso Mundial de Dermatología en Venecia⁽⁹⁾ y en varias publicaciones de ese y años siguientes^(10,11,12), sostuvimos que la epidemiología, la clínica y, sobre todo, nuestros hallazgos histopatológicos y ultraestructurales que mostraban alteraciones diferentes en las distintas verrugas, nos obligaban a concluir que eran inducidas por virus morfológicamente iguales pero bioquímica y antigénicamente diferentes.

Esta correlación ha recibido amplia confirmación a partir de 1977 cuando los virólogos con métodos de biología molecular como el clonaje de los ácidos nucleicos virales, la hibridación molecular y, más recientemente, la reacción de las cadenas de polimerasa (PCR) han establecido las secuencias de aminoácidos y tipificado cerca de un centenar de PVH inductores de los distintos tumores benignos y malignos.^(22, 23, 24, 25) Igualmente los

Epidermodisplasia Verruciforme

hallazgos histopatológicos y ultraestructurales que dieron soporte a nuestra teoría fueron confirmados posteriormente por varios As. ^(26,27,28). Los estudios de filogenia actuales se orientan a definir la relación con los demás Papiloma virus de otras especies animales formándose supergrupos, entre los cuales destacan los PVH genitales, los cutáneos y de la Epidermodisplasia verruciforme y algunos otros que incluyen virus de otras especies, habiéndose creado árboles con ramas que representan grupos de tipos, subtipos y variantes en base a la homologación de sus secuencias moleculares ^(29,30). Igualmente se trabaja en la localización y naturaleza del o los genes determinantes de la Epidermodisplasia verruciforme.

Los virus implicados en la E.V. pertenecen al supergrupo filogenético B y sus secuencias de aminoácidos se hallan estrechamente correlacionadas. Estos virus son los PVH 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 20a, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 38, 47 y 49 (Cuadro 4). Algunos incluyen los PVH 3, 10 y 28 que nosotros consideramos propios de las verrugas planas, así ellas sean persistentes. De los PVH epidermodisplásicos el más importante es el PVH 5 inductor de la gran mayoría de los cánceres, si bien se han descrito casos por los PVH 8 y 14. En los inmunosuprimidos, como los que han recibido transplantes renales o en los VIH positivos se han descrito cánceres inducidos por el PVH-5. Los trabajos sobre este importante virus oncogénico nos han mostrado que existe una heterogeneidad genética, existiendo variantes filogenéticas entre los PVH-5 de Europa, Algeria y Colombia.^(31,32) En la actualidad se investiga el reservorio natural de estos virus y se encontró el PVH-5 en el 90% de las escamas de Psoriasis⁽³³⁾, concluyendo los autores que esta enfermedad debe ser uno de sus reservorios.

2. TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

La E.V. se ha mostrado siempre resistente a todo tratamiento. Sin embargo responde a los retinoides aromáticos sistémicos, aunque sus resultados son un poco decepcionantes por ser transitorios, recrudesciéndose la enfermedad al suspender el tratamiento. Igualmente es decepcionante el tratamiento de los cánceres con interferón. En inyecciones intralesionales solo se curan pequeñas lesiones bowenoides que, obviamente, pueden ser tratadas por otros medios como la simple electrocoagulación.

Un buen método es hacer un tratamiento con retinoides sistémicos, particularmente Etreinato 1 mgr./kilo/día hasta borrar todas las lesiones activas, seguido de retinoides tópicos y 5-FU en las lesiones pitiriasiformes y eritematoescamosas del rostro, que son las que más se cancerizan, obteniéndose excelentes resultados inclusive en los bowenes. Las lesiones verrugosas a tipo de verruga plana, especialmente las del dorso de manos y antebrazos deben tratarse con crioterapia repetida, especialmente por razones estéticas en aquellos pacientes que sufren por el mal aspecto de este tipo de lesiones.

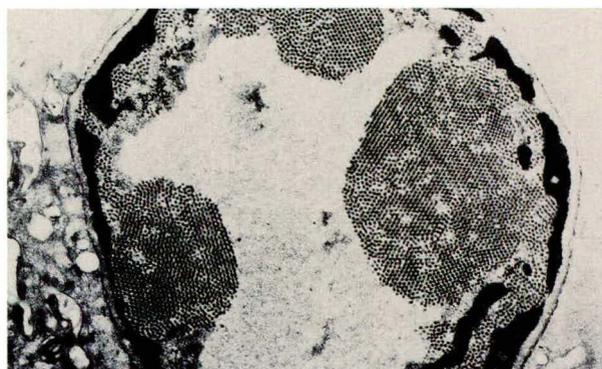


Fig.9 : Microscopía electrónica. Célula E.V. con viroplasma claro central, correspondiente a la "vacuola" nuclear de la microscopía de luz. En la periferia del núcleo hay numerosos cristales virales agrupados. Zona más densa: nucleolo.

El mejor tratamiento para los cánceres es la total extirpación quirúrgica, lo más temprano posible, con regular y cuidadoso control posterior. Debe evitarse la radioterapia, así como el interferón.

Quizás lo más importante es la profilaxis del cáncer mediante el uso permanente de protectores solares, de amplio espectro, en particular en el rostro. Actualmente los mejores protectores asocian filtros químicos que cubren los UVA cortos, UVA largos y UVB asociados a pantallas solares que cubren además la luz visible y los infrarrojos. Hoy en día se encuentran bloqueadores solares que poseen dichas propiedades con una excelente aceptabilidad cosmética. Los protectores deben aplicarse cada 4 a 6 horas. Se le debe insistir al paciente la necesidad de su visita regular al dermatólogo.

CUADRO 1. CARACTERISTICAS CLINICAS

I. COMIENZO EN LA INFANCIA POR

- A. lesiones hipocrómico-escamosas en rostro, seguidas de
- B. pápulas similares a verrugas planas en miembros, y
- C. lesiones pitiriasiformes eritematosas y pigmentadas, similares a pitiriasis versicolor en cara y tronco

II. FRECUENTEMENTE FAMILIAR

- A. transmitida en recesividad autosómica (no ligada al sexo).
- B. puede haber infección transitoria en dominancia de solo lesiones iniciales
- C. puede acompañarse de retardo mental y/o de trastornos neurológicos y endocrinos, transmitidos por genes independientes.

III. SENSIBILIDAD ESPECIFICA A VIRUS EPIDERMODISPLASICOS

- A. Depresión de la I.C. y conservación de la humoral.
- B. puede infectarse con verrugas vulgares, conservando la inmunidad frente a los demás PVH no específicos de la EV.

IV CANCERIZACION

- A. Constante en el adulto
- B. puede comenzar en la niñez

CUADRO 2 HISTOPATOLOGIA PATOGNOMONICA

1. LESIONES BENIGNAS

Abundante citoplasma y núcleo vacuolado en las células permisivas (células E.V.)

2. CARCINOMAS ESPINOCELULARES

- **Constante** estructura Bowenoide, vacuolización citoplásmica y nuclear, paraqueratosis, disqueratosis, células EV monstruosas.
- **Frecuente** pigmentación.

3. OTROS TUMORES

- EPITELIOMAS BASOCELULARES
- TUMORES SUDORIPAROS Y OTROS TUMORES ANEXIALES
- VERRUGAS SEBORREICAS

CUADRO 3 MICROSCOPIA ELECTRONICA

LESIONES BENIGNAS : PATOGNOMONICA

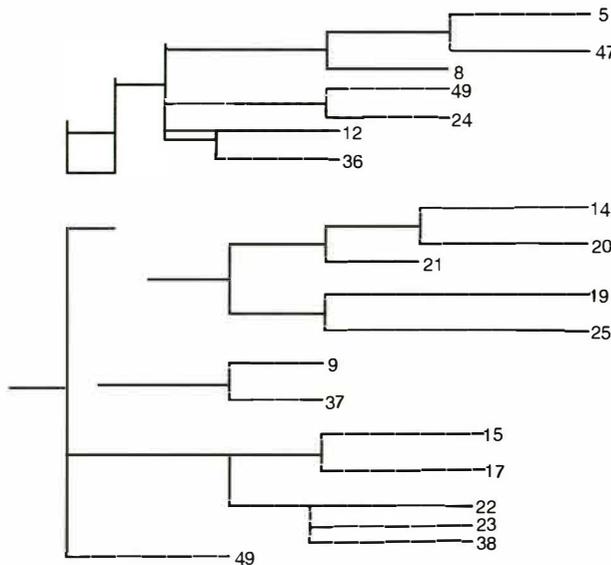
- Zona clara central nuclear: Viroplasma en cuya periferia se forman los cristales virales que gradualmente lo llenan.
- Abundante citoplasma filamentoso, degenerativo, con escasos tonofilamentos y prominentes gránulos de queratohialina no asociados con tonofilamentos.

CARCINOMAS EPIDERMODISPLASICOS

- Núcleos pleomórficos con nucleolos prominentes
- Citoplasma con numerosos ribosomas libres y abundante glicógeno.
- Ocasionalmente citoplasma degenerativo como en las lesiones benignas.
- Hibridación molecular positiva para ADN de PVH-5 (especialmente).

Epidermodisplasia Verruciforme

CUADRO 4. VIRUS PVH RELACIONADOS CON LA E. V. SUBGRUPOS



BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez, G. Rueda, L.A.: Morfogénesis viral en la Epidermodisplasia verruciforme (EV) Rev. Micr. Electr. 1: 100 (1972).
2. Rueda, L.A.: Epidermodisplasia verruciforme. Un modelo para la investigación del cancer viral humano. Dermatología Rev. Mex. 25: 424-440 (1981).
3. Rueda, L.A.: Specific cytopathic effects of human papillomavirus in epidermodisplasia verruciformis. Dermatology. Progress & Perspectives. Proc. 18 World Congr. Dermat. New York.: 226-229 (1992).
4. Rueda, L.A.: Epidermodisplasia verruciforme. Piel. 1: 15-25 (1986).
5. Ostrow, RS, Bender, M. Niimura, M. y cols.: Human papillomavirus DNA in cutaneous primary and metastasized squamous cell carcinomas from patients with epidermodisplasia verruciformis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 79: 1634-1638 (1982).
6. Rueda, L.A.: Epidermodisplasia verruciforme con tumores epidérmicos y anexiales. V Reunión Internacional de Dermatología de Barcelona. Ed. Talleres Gráficos I&E, p.111 (1978).
7. Rueda, L.A. y Londoño, F.: Epidermodisplasia verruciforme de Lewandowsky y Lutz. Actas del VI Congr. Iber.Lat.Am. Derm. Barcelona 1967. Ed. Científico Médica pp. 927-933 (1970).
8. Rueda, L.A. y Rodríguez, G.: Epidermodisplasia verruciforme de Lewandowsky y Lutz Memoria VII Congr. Iber.Lat. Am. Derm. Ed. Síntesis Dosmil. Caracas. pp. 1164-1176 (1971).
9. Rueda, L.A. & Rodríguez, G.: Virogenesis in Epidermodisplasia verruciformis. Symposium on skin carcinogenesis. XIV Int. Congress of Dermatology. Venice, Italy. (1972).
10. Rueda, L.A. & Rodríguez, G.: Histopathology and Ultrastructure of Epidermodisplasia Verruciformis. Proc. XVIth Int. Congr. Derm. Univ. of Tokyo Press. p. 617-620 (1983).
11. Rueda, L.A. y Rodríguez, G.: Verrugas humanas por virus Papova. Correlación clínica, histológica y ultraestructural. Med. Cut. I.L.A. 2: 113-136 (1976).
12. Rueda, L.A. y Rodríguez, G.: Comparación de la virogénesis en la

epidermodisplasia verruciforme y en las verrugas planas. Medicina Cutánea 6: 451-458 (1972).

13. Androphy, E.J., Dvoretzky, I. & Lowy, D.R. X-linked inheritance of epidermodisplasia verruciformis. Genetic and virologic studies of a kindred. Arch. Dermatol. 121, 864-868 (1985).
14. McKusick, V.A. Mendelian inheritance in man. (The Johns Hopkins University Press, Baltimore, London, (1990).
15. Boxman, I.L.A. et al. Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. J. Invest Dermatol. 108, 712-715 (1997).
16. Astori, G. et al. Human papillomaviruses are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts. J. Invest. Dermatol. 110, 752-755 (1998).
17. Lewandowsky, F. et Lutz, W.: Ein Fall einer bisher nicht beschriebenen Hauterkrankung (epidermodisplasia verruciformis). Arch. Dermatol Syphilol 141: 193-203 (1922).
18. Hoffmann, E.: Über veralgemeinerte warsenerkrankung (verrucosis generatisata) und ihre Beziehung zur epidermodisplasia verruciformis (Lewandowsky). Dermat. Zeitschr. 48: 241 (1926).
19. Kogoj, F.: Die epidermodisplasia verruciformis. Acta Dermatoven. 7: 170 (1926).
20. Lutz, W.: A propos de l'épidermodysplasie verruciforme. Dermatológica 92: 30-47 (1946).
21. Ruiter, M & Van Mullen, J.: Demonstration by electronmicroscopy of an intranuclear virus in Epidermodisplasia verruciformis. J. Invest. Dermat. 47: 247-252 (1966).
22. Gissmann, L., Pfister, H., zur Hausen, H.: Human papillomaviruses (HPV): Characterization of four different isolates. Virology 76: 569-580 (1977).
23. Orth, G., Favre, M. & Croissant, O.: Characterization of a New Type of Human Papillomavirus that causes skin warts. J. Virol. 24: 108-120 (1977).
24. Pass, F., Reisig, M., Shoh, K.V., Eisinger, M. & Orth, G.: Identification of an immunologically distinct papillomavirus from lesions of epidermodisplasia verruciformis. J. Natl. Cancer Inst. 59: 1107-1112 (1977).
25. Kremsdorf, D., Favre, M., Jablonska, S., Obalek, S., Rueda, L.A. et als.: Molecular Cloning and Characterization of the Genomes of Nine Newly Recognized Papillomavirus Types Associated with Epidermodisplasia verruciformis. J. Virol. 52: 1013-1018 (1984).
26. Lutzner, M. & Blanchet-Bardon, C.: Epidermodisplasia Verruciformis (Lewandowsky-Lutz Syndrome) in: Fitzpatrick et als. "Dermatology in General Medicine: Chapter 197, pp. 2364-2372 (3th. Ed.) McGraw Hill Inc. (1987).
27. Lutzner, M.A., Blanchet-Bardon, C. & Orth, G.: Clinical Observations, Virologic Studies and Treatment Trials in Patients with Epidermodisplasia verruciformis, a Disease Induced by Specific Human Papillomaviruses. J. Invest. Dermatol 83: 18s-25s (1984).
28. Jablonska, S., Orth, G., Obalek, S., Croissant, O.: Cutaneous warts: Clinical, histologic and virologic correlations. Clin. Dermatol. 3 (4): 71-82, (1985).
29. Herrington, C.S.: Human Papillomaviruses and cervical neoplasia. I. Classification, virology, pathology, and epidemiology. J. Clin. Pathol.: 47: 1066-1072 (1994).
30. Chan, S.H., Delius, H., Halpern, A.L. & Bernard, H.-L.: Analysis of Genomic Sequences of 95 Papillomavirus Types: Uniting Typing, Phylogeny, and Taxonomy. J. Virol. 69: 3074-3083 (1995).
31. Deau, M.-C., Favre, M., Jablonska, S., Rueda, L.A. & Orth, G.: Genetic Heterogeneity of Human Papillomavirus Type 5 (HPV5) and Phylogeny of HPV5 Variants Associated with Epidermodisplasia Verruciformis. J.Clin. Microbiol. 31: 2918-2926 (1993).
32. Kawase, M., Orth, G., Jablonska, S., Blanchet-Bardon, C., Rueda, L.A. & Favre, M.: Variability and Phylogeny of the L1 Capsid Protein Gene of Human Papillomavirus Type 5: Contribution of Clusters of Nonsynchronous Mutations and of a 30-Nucleotide Duplication. Virology 221: 189-198 (1996).
33. Favre, M., Orth, G., Mejewsky, S., Boloul, S. Pura, A. & Jablonska, S.: Psoriasis: A Possible Reservoir for Human Papillomavirus Type 5, the Virus Associated with Skin Carcinomas of Epidermodisplasia Verruciformis. J. Invest. Dermat. 110: 311-317 (1998).