

REPORTE DE CASO

Epidermodisplasia verruciforme y carcinoma epidermoide - diagnóstico y tratamiento

Verruciform epidermodysplasia and epidermoid carcinoma - diagnosis and treatment

 Sandoval Pérez, José Hernando^{1,2};  Insfrán, Wilson Nicolás^{1,2};  Aldana Ubilus, Celso Augusto^{1,2}

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Unidad de Cirugía Plástica Reconstructiva y Estética. San Lorenzo, Paraguay.

²Sociedad Paraguaya de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Asunción, Paraguay.

RESUMEN

La epidermodisplasia verruciforme es una genodermatosis precancerosa de tipo autosómica recesiva, infrecuente, de distribución mundial. Los portadores de esta enfermedad presentan una inmunodepresión celular selectiva contra determinados tipos de virus papiloma humano, sobre todo con los genotipos 5 y 8, desarrollando desde edades tempranas de la vida lesiones semejantes a pitiriasis versicolor, verrugas planas y queratosis seborreicas, muy extendidas, crónicas y refractarias al tratamiento. Es habitual la aparición de carcinomas escamosos múltiples, especialmente en el contexto de cofactores carcinogénicos como el sol. Presentamos a un paciente con diagnóstico de epidermodisplasia verruciforme, que evidenciaba lesiones tipo verrugas planas, queratosis seborreicas y carcinoma escamoso, la cual fue tratada con excéresis con margen de seguridad y reconstrucción con injerto de piel parcial y colocación de sistema de aspiración sellada al vacío con buena evolución.

Palabras Clave: verrugas, carcinoma de células escamosas, neoplasias cutáneas.

Autor correspondiente: Dr. José Sandoval. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Unidad de Cirugía Plástica Reconstructiva y Estética. San Lorenzo, Paraguay. E-mail: sandovalperez@hotmail.com

Fecha de recepción el 30 de Agosto del 2020; aceptado el 14 de Octubre del 2020.

ABSTRACT

Verruciform epidermodysplasia is a rare, autosomal recessive precancerous genodermatosis with a worldwide distribution. Carriers of this disease present a selective cellular immunosuppression against certain types of human papilloma virus, especially with genotypes 5 and 8, developing from early ages of life lesions similar to pityriasis versicolor, flat warts and seborrheic keratoses, very widespread, chronic and refractory to treatment. Multiple squamous cell carcinomas are common, especially in the context of carcinogenic cofactors such as the sun. We present a patient with a diagnosis of verruciform epidermodysplasia, who evidenced flat wart-like lesions, seborrheic keratoses and squamous carcinoma, which was treated with excision with a margin of safety and reconstruction with partial skin graft and placement of a vacuum-sealed aspiration system with good evolution.

Keywords: warts, squamous cell carcinoma, cutaneous neoplasms.

INTRODUCCION

La epidermodisplasia verruciforme (EV) es una genodermatosis precancerosa, infrecuente, de tipo autosómica recesiva, descrita por Lewandowsky-Lutz en 1922¹. Los portadores de esta enfermedad presentan mayor susceptibilidad frente a la infección por determinados tipos de virus del papiloma humano (HPV). La EV se debe a defectos de la inmunidad celular que producen una incapacidad para reconocer y rechazar los queratinocitos presentadores de antígenos de los HPV asociados a EV (HPV-EV)².

La EV no tiene un predominio geográfico ni étnico, afecta por igual ambos sexos, y se presenta a partir de edades tempranas de la vida, durante la niñez o la pubertad³.

Clínicamente se caracteriza por el desarrollo de lesiones similares a verrugas planas, pitiriasis versicolor y a queratosis seborreicas asociadas a la infección por determinados HPV-EV. Estas lesiones se desarrollan desde la infancia y pueden experimentar una transformación maligna, principalmente a carcinoma espinocelular⁴.

REPORTE DE CASO

Paciente de sexo masculino de 50 años de edad, oriundo de Concepción, que consulta por una dermatosis de distribución universal de comienzo en la adolescencia y una lesión exoftálica blanco amarillenta en muslo izquierdo. Como antecedentes familiares referiría que un hermano padecía la misma afección.

Al examen físico se observaban múltiples lesiones verrucosas, hiperpigmentadas, que se localizaban principalmente en ambos miembros superiores e inferiores, (Figuras 1 al 4). En región del muslo izquierdo se destacaba la presencia de una lesión tumoral redondeada exoftálica de coloración blanco perlado de 20 cm de diámetro, con secreción fétida. (Figuras 5 y 6).



Figura 1 y 2. Múltiples lesiones verrucosas, hiperpigmentadas en miembros inferiores.



Figura 3 y 4. Múltiples lesiones verrucosas, hiperpigmentadas en miembros superiores.



Figura 5 y 6. Lesión tumoral redondeada exofítica de coloración blanco amarillenta de 20 cm de diámetro, con secreción fétida.

Exámenes complementarios: Biopsia de una lesión verrucosa: epidermis con hiperqueratosis focal, acantosis con queratinocitos de núcleo vesiculoso y citoplasma amplio basófilo, cambios compatibles con epidermodisplasia verruciforme. Biopsia de lesión tumoral muslo izquierdo: Carcinoma escamoso queratinizante, moderadamente diferenciado (grado II). Con los datos clínicos e histopatológicos se llegó al

diagnóstico de epidermodisplasia verruciforme. Dadas las características de la lesión neoplásica, se decide realizar excéresis de la lesión tumoral con margen de seguridad en muslo izquierdo y reconstrucción inmediata con injerto de piel parcial más colocación de SAS (sistema de aspiración continua). La paciente evolucionó favorablemente con integración del 100% de la piel. (Figuras 7 al 10).

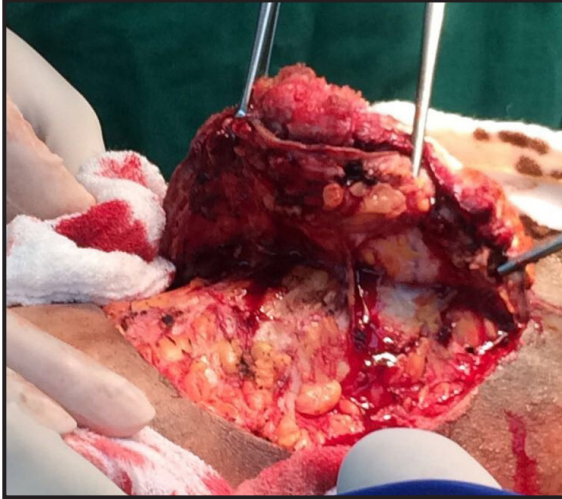


Figura 7 y 8. Imágenes intraoperatorias de la excéresis de la lesión en muslo con márgenes de seguridad hasta el plano muscular en profundidad.



Figura 9. Imagen de la lesión extraída.



Figura 10. Reconstrucción inmediata con injerto de piel parcial.

DISCUSION

Las neoplasias cutáneas malignas más frecuentes en la EV son los epitelomas escamoso⁴. No tiene un predominio geográfico y afecta por igual a ambos sexos. Se describen antecedentes familiares en un 25 % de los casos. Existen publicaciones que relacionan a la EV con mutaciones en dos genes adyacentes localizados en el cromosoma 17q25 (EVER1, EVER2) y un gen en el cromosoma 2p21p245.

Con respecto a la etiopatogenia, las lesiones cutáneas están asociadas a la infección por ciertos tipos de virus del papiloma humano (HPV). Los portadores de esta enfermedad presentan una alteración en la respuesta inmunológica frente a determinados tipos de HPV⁵.

Los virus HPV pertenecen a la familia Papillomaviridae, virus ADN ampliamente distribuido en la naturaleza. Se han aislado más de 200 tipos de HPV, infectan células epiteliales de piel y mucosas. Se pueden clasificar según el riesgo de progresión maligna en bajo y alto riesgo⁶. Los HPV de bajo riesgo (HPV 14, 17, 20, 21 y 25) replican su ADN en posición episomal (extracromosómico), el ADN celular se mantiene diploide, la infección es productiva y altamente transmisible. Los HPV de alto riesgo (HPV 16, 18 y 47) suele integrarse al genoma celular. Se necesitan años y cofactores para desarrollar el cáncer⁷.

Como hemos mencionado, los tipos de HPV 5 y 8 son específicos de la EV (HPV-EV) y tienen un gran potencial carcinogénico. Sin embargo, a diferencia de otros subtipos de HPV de alto riesgo como el 16 y el 18, los HPV-EV no suelen integrarse al genoma. Por otro lado, se ha evidenciado la coexistencia de HPV 3 y 10 que actuarían como favorecedores de la posterior infección por HPV-EV.

La activación de un oncogén o la inactivación de un antioncogén no son suficientes para provocar la transformación maligna; se necesitan varios

oncogenes activados u antioncogenes inactivos y la concurrencia de cofactores (como luz UV) para que ello ocurra.

La EV se debe a defectos de la inmunidad celular que producen una incapacidad para reconocer y rechazar los queratinocitos presentadores de antígenos de los HPV asociados a EV (HPV-EV)⁸.

Existe una reducción en las células T totales y células helper, además de una relación invertida de CD4/CD8, entre otras alteraciones inmunológicas locales. La inmunidad humoral no se encuentra alterada.

Se han comunicado síndromes semejantes a EV en pacientes inmunodeprimidos, EV-like o adquirida, en aquellos que presentan alteración de la inmunidad mediada por células como HIV, trasplantados, lupus, leucemias. Clínicamente las lesiones son indistinguibles de la EV clásica⁹. Algunos autores sostienen que existe una predisposición genética para padecer esta enfermedad que se manifiesta en estados de inmunosupresión. En estos pacientes está ausente la historia familiar, la edad de presentación también es diferente, suelen presentarse en edad adulta y el riesgo de transformación maligna es menor¹⁰. Varios hallazgos inmunológicos en estos pacientes demostraron depresión de las células natural killer (NK). Esta deficiencia contradice estudios previos de EV-congénita, que muestran niveles elevados de estas células. Además, presentan número aumentado de linfocitos CD8 y CD57 con disminución de las células T-citotóxicas. Por último, la presencia de HLA-DQB1*0301 y HLA-DRB1*11 en algunos pacientes sugiere la presencia de alelos de susceptibilidad¹¹. El riesgo de infección por EV-HPV no parece estar relacionado al recuento de CD4 o a una elevada carga viral, ya que se pudo demostrar la presencia de lesiones entre individuos con diferentes niveles de inmunosupresión¹¹.

Clínicamente los pacientes nacen sin manifestaciones cutáneas. La enfermedad se inicia entre los 5 a 8 años de edad, como

pequeñas lesiones máculo-escamosas hipocrómicas, principalmente en cara y cuello. Con el tiempo algunas lesiones desaparecen y otras evolucionan a pequeñas pápulas, semejando verrugas planas de color rosado a rojo pálido o parduzcas; el fenómeno de Koebner suele estar presente. Los HPV involucrados en estas lesiones son el 24, 25, 36, 38, 46, 47 y 49 principalmente 11.

Entre los 7 y los 17 años aparecen además numerosas lesiones maculosas a predominio en tronco, cuello y extremidades, con tendencia a generalizarse. Son de tipo eritematoescamosas, hipo o hiperpigmentadas de aspecto semejante a la pitiriasis versicolor y pueden confluir mostrando contornos policíclicos (se encuentran involucrados HPV 5, 8, 9, 12, 15, 17, 19, 20, 21, 22, y 23). En las zonas de mayor exposición solar como cara, cuello y escote las lesiones pueden sufrir modificaciones: se sobreelevan tornándose queratósicas con tendencia a la erosión. Estas lesiones modificadas son las que hacia la tercera década de la vida pueden degenerar en carcinomas espinocelulares múltiples (generalmente se encuentran en estas lesiones HPV 5, 8, 14, 17, 20)12.

Una de las características de los carcinomas en la EV es el bajo poder de metástasis. Sin embargo, existen publicaciones que evidencian la presencia de HPV 5 en lesiones de carcinoma espinocelular metastásico en algunos pacientes con EV 12,13.

Un rasgo específico en la histopatología, cualquiera sea la lesión, es la presencia de células voluminosas, claras, dispuestas en nido, que comenzando desde la región suprabasal ocupan toda la epidermis. El elemento diagnóstico es el núcleo claro con cromatina marginada, y un citoplasma amplio basófilo. La presencia de estos queratinocitos modificados con la presencia de una vacuola intranuclear es patognomónica de la EV y la diferencia de las demás verrugas. En las lesiones con transformación maligna predominan las atípicas celulares siendo difícilmente distinguibles de las lesiones sin relación con la EV14.

Dentro de los diagnósticos diferenciales se incluyen las verrugas planas extendidas y persistentes, la pitiriasis versicolor refractaria, la acrodermatitis verruciforme de Hopf, la enfermedad de Darier y cuadros epidermodisplasia verruciforme-símil vinculados a estados de inmunosupresión, como HIV, transplantados, drogas inmunosupresoras, entre otras.

El diagnóstico es clínico (ver tabla 1); no obstante, se recomienda la realización de algunos estudios que podrían ser de utilidad cuando no se tiene en claro las características de las lesiones concomitantes, o bien cuando se intenta tipificar el virus. Algunos de estos recursos son la histopatología, microscopia electrónica y la tipificación viral mediante PCR.

Criterios diagnósticos de EV¹²

1. Inicio de la infancia temprana
2. En algunos casos existe consanguinidad.
3. Hay alteraciones cutáneas características como lesiones similares a verrugas planas, a pitiriasis versicolor y placas rojizas o marrón claro irregulares simulando queratosis seborreicas.
4. Persistencias de lesiones cutáneas con progresión lenta.
5. No afecta mucosas ni ganglios linfáticos.
6. Buenas condiciones generales.
7. Conversión maligna de algunas lesiones, principalmente en la cuarta y quinta década de la vida, en zonas expuestas al sol.

Tabla 1. Criterios clínicos diagnóstico de la Epidermodisplasia verruciforme (EV)

Hasta la fecha no hay ningún tratamiento específico o efectivo para el manejo de la EV. Deben indicarse la fotoprotección temprana intensa y permanente, así como los controles periódicos, eliminando en forma precoz las lesiones sospechosas de transformación maligna o las neoplasias ya constituidas. Es esencial el consejo genético. Por el tipo de herencia autosómica recesiva, la descendencia tendrá un 25% de posibilidad de padecer la enfermedad, 25% de ser sana y 50% de ser portadores.

Dentro de las opciones terapéuticas se encuentran los retinoides sistémicos (acitretin 0.5-1 mg /d). En ningún trabajo se demostró la resolución completa de las lesiones y el efecto es totalmente reversible posterior a la suspensión del tratamiento. Su mecanismo de acción incide en el recambio celular epidérmico y en el proceso de queratinización, además de un efecto antiproliferativo. Inhiben sinérgicamente la proliferación de células tumorales, inducen la apoptosis y la diferenciación celular, además modulan la angiogénesis y la inmunidad celular local, procesos claves en la oncogénesis¹⁴. Una combinación que se ha usado con buen resultado aparente es acitretin con INF alfa¹⁵. La cimetidina fue propuesta hace algunos años como posible tratamiento; sin embargo, no hay pruebas que demuestren su verdadera utilidad¹⁶. La terapia fotodinámica se ha usado para eliminar de forma efectiva las lesiones tipo verrugas planas de la EV¹⁷.

Al parecer la mejor terapéutica de los carcinomas asociados a la EV, es la identificación temprana y la resección quirúrgica. Sin embargo, a veces resulta dificultoso, debido a la multiplicidad y extensión de las lesiones malignas y su localización en zonas donde los defectos quirúrgicos pueden generar complicaciones funcionales o estéticas¹⁸. En estos casos puede plantearse el tratamiento oncológico no quirúrgico como 5- fluorouracilo, imiquimod, interferón alfa 2 a intralesional y terapia fotodinámica.

CONCLUSION

La eritrodermoplasia verruciforme es una enfermedad progresiva, en la que la evolución de lesiones precancerosas y cancerosas es inevitable. No hay un tratamiento específico para la enfermedad, salvo la vigilancia y el manejo oportuno de los tumores cutáneos que aparezcan, sin olvidar el asesoramiento genético, la fotoprotección y la fotoeducación.

En el caso de nuestro paciente, decidimos realizar excéresis tumoral con reconstrucción con injerto de piel parcial más colocación del sistema de aspiración sellado, con resultados favorables y reinserción tanto personal como laboral.

Conflicto de intereses y financiación.

No hay conflicto de intereses, ni financiación para este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lewandowsky, F.; Lutz, W.: Ein fall einer bisher nicht beschriebenen hautoerkrankung. *Epidermodysplasia verruciformis*. *Archiv für Dermatologie und Syphilis* 1922; 141: 193-203.
2. Jablonska, S.; Majewski, S.: *Epidermodysplasia verruciformis: immunological and clinical aspects*. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994; 186: 157-75.
3. Jablonska, S.: *Epidermodysplasia verruciformis*. En: Friedman, R.J.; Rigel, D.S.; Kopf, A.W.; Harris, M.N.; Baker, D.: *Cancer of the skin*. Philadelphia, Pa.; WB Saunders Co.; 1991; págs.:101-113.
4. Marini, M.A.; Remorino, L.; Gruber, M.; Biagini, R.E.: *Epidermodisplasia verruciforme: cinco casos clínicos y actualización del tema*. *Dermatol Argent* 2000; 6: 117-126.
5. Ramoz, N.; Taïeb, A.; Rueda, L.A.; Montoya, L.S.; Bouadjar, B.; Favre, M.; Orth, G.: Evidence for a nonallelic heterogeneity of epidermodysplasia verruciformis with two susceptibility loci mapped to chromosome regions 2p21-p24 and 17q25. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1148-1153.
6. Marini, M.A.; Schroh, R.; Uribe Percy, A.: *Epidermodisplasia verruciforme*. *Rev Argent Dermatol* 1992; 72 (supl.) : 3-36.
7. Nebesio, C.L.; Mirowski, G.W.; Chuang, T.Y.: Human

- papillomavirus: clinical significance and malignant potential. *Int J Dermatol* 2001; 40: 373-379
8. Majewski, S.; Jablonska, S.: Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol* 1995;131:1312-1318.
 9. Zampetti, A.; Giurdanella, F.; Manco, S.; Linder, D.; Gnarra, M.; Guerriero, G.; Feliciani, C.: Acquired Epidermodysplasia Verruciformis: A comprehensive review and a proposal for treatment. *Dermatol Surg* 2013; 39: 974-980.
 10. Sri, J.; Dubina, M.; Kao, G.; Rady, P. Tying, SK.; Gaspari, AA.: Generalized verrucosis: a review of the associated diseases, evaluation, and treatments. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 292-311.
 11. Gross, G.; Jablonska, S.; Hugel, M.: Epidermodysplasia verruciformis. En: Gross, G.E.; Barasso, R.: *Human Papilloma virus infection*. Ullstein Mosby; Germany; 1997; Cap. 4; págs.: 105-123
 12. Howley, P.M.: Principles of carcinogenesis: viral. En: DeVita, V.T.; Hellman, S.; Rosenberg, S.A.: *Cancer: principles & practice of oncology.* ; Philadelphia; 1989; Vol, 1; Cap. 10; págs.: 155.
 13. Majewski, S.; Jablonska, S.: Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 659-685.
 14. Lutzner, M.: The human papillomaviruses. A review. *Arch Dermatol* 1983; 119:631-635.
 15. Anadolu, R.; Oskay, T.; Erdem, C.; Boyvat, A.; Terzi, E.; Gürgey, E.: Treatment of epidermodysplasia verruciformis with a combination of acitretin and interferon α -2a. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 296-299.
 16. Micali, G.; Nasca, M.R.; Dall'Oglio, F.; Musumeci, M.L.: Cimetidine therapy for epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: S9-10.
 17. Karrer, S.; Szeimies, RM.; Abels, C.; Wlotzke, U.; Stolz, W.; Landthaler, M.: Epidermodysplasia verruciformis treated using topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1999; 140: 935-938.
 18. Jablonska, S.: Human papillomavirus. En: Fitzpatrick. *Dermatology in General Medicine*. New York; McGraw Hill; 1995; págs.: 2621-7.