

Epidermodisplasia verruciforme: reporte de un caso

Epidermodysplasia verruciformis: report of a case

**Reynaldo A. Pomar-Morante,¹ Dayer Larrea-Gallegos,²
Aldo Ayaipoma-Nicolini,³ César Chian-García⁴**

RESUMEN

La epidermodisplasia verruciforme (EV) es una genodermatosis rara y hereditaria que ocasiona una susceptibilidad incrementada a infecciones por serotipos específicos de papilomavirus humano, se manifiesta con lesiones cutáneas similares a verrugas planas, pitiriasis versicolor y queratosis seborreicas. Existen dos fenotipos de EV, benigno y maligno, lo cual va a condicionar el pronóstico de la enfermedad; hasta el momento sigue siendo una condición de difícil manejo que requiere un seguimiento de las lesiones por su riesgo de malignización.

PALABRAS CLAVE. Epidermodisplasia, verruciforme, genodermatosis

ABSTRACT

Epidermodysplasia verruciformis is a rare, inherited genodermatosis resulting in increased susceptibility to infections by specific serotypes of HPV, manifesting with skin lesions similar to flat warts, pityriasis versicolor and seborrheic keratoses.

There are two phenotypes, benign and malignant, which will condition the prognosis of the disease so far remains an unwieldy condition that requires monitoring of its risk lesions of malignant.

KEY WORDS. Epidermodysplasia, verruciformis, genodermatosis

INTRODUCCIÓN

La epidermodisplasia verruciforme (EDV) es una genodermatosis rara y hereditaria caracterizada por una inusual susceptibilidad a infecciones por múltiples serotipos

de papilomavirus humano (PVH) y una propensión por desarrollar tumores cutáneos malignos.¹

En su desarrollo participan factores genéticos, inmunológicos, infecciosos y ambientales.²

Se manifiesta en la niñez como lesiones cutáneas similares a verrugas planas, pitiriasis versicolor³ y queratosis seborreicas.

Las lesiones se malignizan en 30% a 60% de los pacientes, principalmente en áreas expuestas al sol.^{4,5} Dos fenotipos de EDV han sido descritos de acorde a la propensión a desarrollar tumores malignos. La forma benigna de EDV presenta un singular tipo de lesiones que comprende verrugas planas ampliamente diseminadas. La forma maligna es altamente polimórfica y se presenta como tumores de piel malignos, predominantemente carcinomas de células basales y escamosas, en áreas expuestas al sol. Las lesiones tipo queratosis seborreica en pacientes con EDV se han reportado asociadas con el fenotipo maligno.⁶⁻⁸

Se presenta el caso de un paciente adulto varón con EDV con múltiples lesiones predominantemente similares a pitiriasis versicolor y queratosis seborreicas.

1. Médico residente de Dermatología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL).
2. Médico residente de Dermatología del HNAL.
3. Médico jefe del servicio de Dermatología del HNAL.
4. Médico asistente del servicio de Anatomía patológica del HNAL.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 40 años, natural y procedente de Amazonas, trabajador agrícola, con antecedente de un hermano mayor con lesiones similares a las que él presentaba al momento de la consulta. No refería antecedentes personales de importancia.

Desde aproximadamente los cinco años de edad, refiere lesiones múltiples, casi asintomáticas, a veces pruriginosas, en cara, tronco, extremidades y en genitales; la mayoría tipo máculas hipopigmentadas, a predominio de tronco y extremidades; otras tipo pápulas y placas pequeñas y negruzcas, que fueron apareciendo y creciendo paulatinamente en todo el cuerpo, incluida la cara. Algunas de estas lesiones se resolvían, pero aparecían otras nuevas.

Al examen clínico, presentaba máculas hipopigmentadas, que muchas veces conflúan, distribuidas en todo el cuerpo a predominio de tronco, abdomen y extremidades inferiores (Figuras 1-3). Varias de estas máculas presentaban un centro pigmentado pardo negruzco irregular, con ligera descamación; además, se observaron algunas pápulas planas de superficie lisa, verrucosa, pardo negruzcas, a predominio de tórax, cuello y rostro. También fueron evidentes lesiones papulares y en placa, negruzcas, de superficie untuosa, a nivel de párpados, bilateral, símiles a queratosis seborreicas.



Figura 1. Máculas hipocrómicas con centro pigmentado, lesiones similares a las verrugas planas y las queratosis seborreicas.



Figura 2. Máculas hipopigmentadas distribuidas en el dorso, muchas de ellas confluyen y dan la apariencia de una pitiriasis versicolor.

No presentó compromiso de palmas ni plantas, ni de mucosas, tampoco adenopatías. No se observaron lesiones sospechosas de malignidad.



Figura 3. Máculas hipocrómicas confluyentes y pápulas negruzcas de superficie lisa, que se extienden desde el abdomen hasta los miembros inferiores.

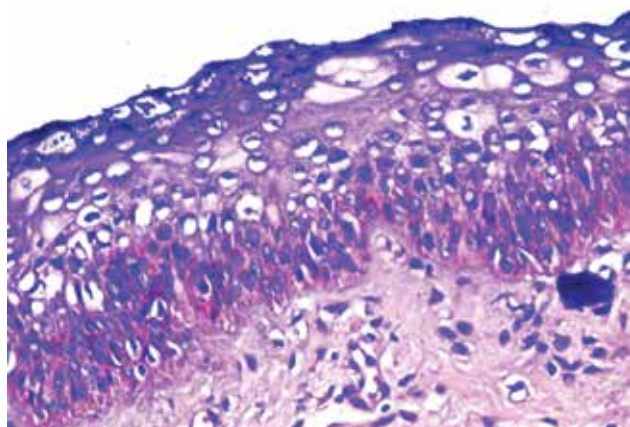


Figura 4. El estudio histopatológico muestra acantosis, células grandes claras de citoplasma amplio en la capa granulosa debido a los cambios citopáticos causados por el papilomavirus humano.

Se plantea el diagnóstico presuntivo de EDV, por lo cual se realizó una biopsia para confirmar el diagnóstico.

Se realizó una biopsia en sacabocados de una lesión similar a queratosis seborreica. En la histopatología, se observó hiperqueratosis, acantosis y vacuolización de queratinocitos con citoplasma amplio. Figura 4.

Se solicitaron además exámenes auxiliares generales (hemograma, glucosa, urea, creatinina) y Elisa para VIH, que resultaron normales.

Luego de la biopsia, el paciente regresó a su lugar de origen, por lo cual no se le pudo realizar seguimiento ni valorar algún tipo de tratamiento.

DISCUSIÓN

La EDV es una rara enfermedad, descrita por primera vez por Lewandowski y Lutzen, en 1922, caracterizada por una susceptibilidad aumentada a infecciones causadas por el PVH.

Es una genodermatosis que se transmite de forma autosómica recesiva.⁹ No obstante, se han descrito casos ligados al cromosoma X¹⁰ y otros de herencia autosómica dominante.¹¹ Existen casos publicados con varios integrantes de una misma familia afectados en los cuales el antecedente de consanguinidad entre los progenitores varía entre 10% y 45%.¹¹

La EDV es una enfermedad poco común, por lo cual la información sobre su prevalencia es escasa. Sin embargo, pudo establecerse que no existe predominio geográfico ni racial.¹¹⁻¹³ Ocurre con la misma frecuencia en ambos sexos,^{12,14} aunque algunos autores sostienen un predominio en el sexo femenino.¹⁵

Ramoz y col.,¹⁶ en 2000, estudiaron dos familias cosanguíneas con EDV y demostraron que las mutaciones de esta enfermedad se encuentran en los cromosomas 2p21-p24 y 17q25. En este último, se identificaron dos genes adyacentes, EVER1 y EVER2, que codifican proteínas miembros de la familia TMC (del inglés *transmembrane channel like*). La función de estas proteínas es en gran parte desconocida, aunque se postula que podrían estar implicadas en la homeostasis del cinc intracelular. Estas mutaciones serían en parte responsables de la falla en la inmunidad celular que impide el control de la infección por ciertos tipos de PVH y que favorece su replicación¹⁷.

Por otra parte, un estudio de colaboración internacional reveló que solo 75% de los pacientes son portadores de mutaciones homocigóticas, ya sea en EVER1 o EVER2.¹⁸

Los defectos en la inmunidad celular se caracterizan por la disminución del número total de linfocitos T y de las células T *helper*,¹⁹ la disminución en la respuesta específica de las células T²⁰ y una leve disminución de las células de Langerhans.

La enfermedad se manifiesta en la infancia (70% de los casos entre los cinco y ocho años de edad) y con menor frecuencia en la pubertad.¹² Los pacientes nacen sin manifestaciones clínicas y la mayoría entre los cinco y ocho años de edad comienzan con lesiones maculoescamosas hipocrómicas en la cara y en el cuello. Con el tiempo, aumentan en número y evolucionan a pequeñas pápulas que semejan verrugas planas de color rosado a parduzco, de diferentes tamaños, que se extienden al resto del cuerpo, principalmente extremidades distales¹² con respecto a las palmas y a las plantas.²¹

Entre los 7 y 17 años aparecen lesiones maculosas asintomáticas eritematoescamosas, hiper o hipopigmentadas, de aspecto semejante a pitiriasis versicolor con predominio en tronco, cuello y región proximal de extremidades.^{11,12} No existe compromiso de mucosas, semimucosas¹² ni ganglios linfáticos⁹ y el estado general de los pacientes es bueno. La afección persiste durante toda la vida con un curso clínico variable.

La transformación maligna de las lesiones cutáneas, ha sido observada en más de la mitad de pacientes seguidos por 20 a 30 años,²² por lo cual, a partir de la tercera o cuarta década de la vida, comienzan a aparecer las lesiones malignas, principalmente en áreas de mayor exposición solar como la cara, la región del escote y el dorso de las manos. Las lesiones se sobreelevan, se tornan queratósicas y pueden degenerar en la enfermedad de Bowen o carcinomas espinocelulares (CEC), que son los tumores más frecuentes asociados a esta enfermedad. Cerca de 90% de los VPH-EDV asociados a malignidad son de los tipos 5 y 8 y con

menor frecuencia los tipos 14, 17, 20, 36, 38, 41, 47 y 48.²⁰ En pacientes de raza negra rara vez existe transformación carcinomatosa y lo más frecuente de observar son lesiones símil queratosis seborreicas.⁶

La EDV tiene un cuadro histológico y ultraestructural patognomónico. Existe acantosis con hipergranulosis e hiperqueratosis y nidos de grandes células claras que se extienden desde un nivel suprabasal hasta la capa granulosa, principalmente a nivel de las crestas interpapilares. Las células características poseen citoplasma grande, claro y grumoso, gruesa membrana citoplasmática sin puentes intercelulares y un núcleo con una vacuola central.²³ Estas células son consecuencia del efecto citopático viral y fueron descritas por Rueda, en 1967, quien las denominó células epidermodisplásicas.^{12,24}

El diagnóstico diferencial incluye numerosas enfermedades que tienen en común la producción de lesiones verrugosas fundamentalmente acrales, como la acroqueratosis verruciforme, la enfermedad de Darier, el liquen plano, el síndrome parecido a la EDV (*EDV-like*), o bien que tengan tendencia al desarrollo de neoplasias, como el xerodermia pigmentoso.^{25,26} El diagnóstico diferencial incluye también la pitiriasis versicolor.

No existe una terapia definitiva, y, generalmente, las lesiones de EDV son refractarias al tratamiento, incluidos el interferón alfa y los retinoides.²⁷⁻²⁹ Se ha informado que imiquimod es ineficaz³⁰ y el éxito del tratamiento con una combinación de acitretina e interferón alfa-2a.³¹

Los pacientes deben ser educados sobre la protección solar debido a su mayor riesgo de desarrollar carcinomas de piel no melanomas.

El pronóstico depende del diagnóstico temprano y el tratamiento precoz de las lesiones malignas. Al parecer, la mejor terapéutica de las lesiones malignas es la identificación temprana y la resección quirúrgica.²⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Emsen IM, Kabalar ME. Epidermodysplasia verruciformis: An early and unusual presentation. *Can J Plast Surg*. 2010;18(1):21-24.
- Cerviche MF, Buonsante ME. Epidermodysplasia verruciforme. *Piel*. 2013;28(2):86-94.
- Majewski S, Jablonska S, Orth G. Epidermodysplasia verruciformis. *Clin Dermatol*. 1997;15:321-34.
- Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis. Immunological and nonimmunological surveillance mechanisms: role in tumor progression. *Clin Dermatol Arch Dermatol*. 1995;131:1312-1318.
- 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;304:174-179.
- Tomasini C, Aloï F, Pippione M. Seborrheic keratosis-like lesions in epidermodysplasia verruciformis. *J Cutan Pathol*. 1993;20:237-241.
- Jacyk WK, Dreyer L, Villiers EM. Seborrheic keratoses of black patients with epidermodysplasia verruciformis contain human papillomavirus DNA. *Am J Dermatopathol*. 1993;15:1-6.
- Jacyk WK, Subbuswamy SG. Epidermodysplasia verruciformis in Nigerians. *Dermatologica*. 1979;159:256-265.
- Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol*. 1995;131:1312-1318.
- Androphy EJ, Dvoretzky I, Lowy DR. X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis. Genetic and virologic studies of a kindred. *Arch Dermatol*. 1985;121:864-868.
- Rueda LA. Epidermodysplasia verruciforme. *Piel*. 1986;1:163-171.
- Rueda LA. Epidermodysplasia verruciforme (Lewandowsky y Lutz, 1922). *Rev Col Dermatol*. 1999;7:180-187.
- Ponce Olivera RM, Tirado A, Peniche J. Epidermodysplasia verruciforme. *Rev Mex Dermatol*. 2006;50:132-140.
- Marini M, Schroh R, Uribe A. Epidermodysplasia verruciforme. *Rev Argent Dermatol*. 1992;72:3-31.
- Naranjo Sintés R, Gutiérrez Salmerón T, García Mellado JV, Herrera Gutiérrez M. Epidermodysplasia verruciforme. *Actas Dermosifiliogr*. 1986;77:243-251.
- Ramoz N, Taieb A, Rueda LA, Montoya LS, Bouadjar B, Favre M, et al. Evidence for nonallelic heterogeneity of epidermodysplasia verruciformis with two susceptibility loci mapped to chromosome regions 2p21-p24 and 17q25. *J Invest Dermatol*. 2000;114:1148-1153.
- Lazarczyk M, Cassonnet P, Pons C, Jacob Y, Favre M. The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2009;73:348-370.
- Orth G. Genetics of epidermodysplasia verruciformis: Insights into host defense against papillomaviruses. *Semin Immunol*. 2006;18:362-374.
- Majewski S, Skopinska-Rozewska E, Jablonska S, Wasik M, Misiewicz J, Orth G. Partial defects of cell-mediated immunity in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol*. 1986;25:966-973.
- Majewski S, Malejczyk J, Jablonska S, Misiewicz J, Rudnicka L, Obalek S, et al. Natural cell-mediated cytotoxicity against various target cells in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:423-427.
- Maira ME, Bofill P, Hevia H. Epidermodysplasia verruciforme: relación entre virus, sol y cáncer. *Rev Chil Dermatol*. 2002;18:125-130.
- Favre M, Orth G, Majewski S, Baloul S, Pura A, Jablonska S. Psoriasis: a possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol*. 1998;110:311-317.
- Jaled MM, Moreno HC. Virus papiloma humano (HPV). Parte II- Clínica y terapéutica. *Dermatol Argent*. 2010;16(2):102-109.
- Rodríguez Toro G. Contribuciones del profesor Luis Alfredo Rueda al estudio de la epidermodysplasia verruciforme. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2000;8:10-14.
- Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis. En: Friedman RJ, editor. *Cancer of the skin*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1991; pp:101-113.
- Jablonska S. Human papillomavirus: Chapter 213. En: Fitzpatrick T, editor. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill; 1995. p:2621-2627.
- 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.
- Gross G, Ellinger K, Roussaki A, Fuchs PG, Peter HH, Pfister H. Epidermodysplasia verruciformis in a patient with Hodgkin's disease: characterization of a new papillomavirus type and interferon treatment. *J Invest Dermatol*. 1988;91:43-48.
- Lutzner MA, Blanchet-Bardon C, Orth G. Clinical observations, virologic studies, and treatment trials in patients with epidermodysplasia verruciformis, a disease induced by specific human papillomaviruses. *J Invest Dermatol*. 1984;83(1 Suppl):18s-25s.
- Hu W, Nuovo G, Willen M, Somach S. Epidermodysplasia verruciformis in two half brothers with HIV infection. *J Cutan Med Surg*. 2004;8:357-360.
- Anadolu R, Oskay T, Erdem C, Boyvat A, Terzi E, Gurgey E. Treatment of epidermodysplasia verruciformis with a combination of acitretin and interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:296-299.

Correspondencia: Dr. Reynaldo Alberto Pomar Morante
realpam27@gmail.com

Fecha de recepción: 6 de marzo de 2013.

Fecha de aceptación: 13 de marzo de 2013.