

Epidermodisplasia verruciforme. Caso asociado con virus de bajo potencial oncogénico (VPH-11)

Epidermodysplasia verruciformis. Case report associated to a low oncogenic virus (HPV-11)

JUAN MANUEL CASTILLO*, FELIPE VARGAS**, ROBERTO ARENAS**,
MARÍA ELISA VEGA MEMIJE**, ROSA ELBA BENUTO***

* Dermatólogo. Istmo de Tehuantepec

** Departamento de Dermatología. Hospital General "Dr Manuel Gea González", México.

*** Exjefa del Servicio de Dermatología del Hospital Central Militar, México.

RESUMEN

SE PRESENTA UN CASO DE EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME EN UNA MUJER DE 14 AÑOS DE EDAD CON LESIONES DISEMINADAS TIPO VERRUGAS PLANAS Y PLACAS ERITEMATOSAS E HIPOCRÓMICAS QUE SEMEJAN PITIRIASIS VERSICOLOR DE CINCO AÑOS DE EVOLUCIÓN. LA HISTOPATOLOGÍA FUE COMPATIBLE Y EL PCR DETECTÓ VPH-11, UN VIRUS DE BAJO POTENCIAL ONCOGÉNICO.

PALABRAS CLAVE: EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME, VPH

ABSTRACT

A14 YEAR-OLD FEMALE WITH A 5 YEARS HISTORY OF DISSEMINATED VERRUCA PLANA AND PITIRESIS VERSICOLOR LIKE LESIONS IS REPORTED. DIAGNOSIS OF EPIDERMODYSPLASIA VERRUCIFORMIS WAS CONFIRMED BY HISTOPATHOLOGY AND PCR DETECTED A LOW ONCOGENIC VIRUS (HPV-11).

KEYWORDS: EPIDERMODYSPLASIA VERRUCIFORMIS, HPV

La epidermodisplasia verruciforme es una enfermedad rara con patrón de herencia autosómica recesivo o por mutación *de novo*; descrita por primera vez en 1922 por Lewandowsky y Lutz, genera especial susceptibilidad a infectarse con ciertos tipos de virus del papiloma humano (VPH) y puede complicarse con carcinoma espinocelular.¹⁻⁶ Es entre las genodermatoses la que constituyó el primer modelo para el estudio de la oncogénesis viral cutánea en el humano.³

Generalmente se manifiesta desde la niñez (61.5%) y en la adolescencia (22.5%), afecta a todas las razas y se conocen alrededor de 200 casos en la literatura médica. Según datos del Servicio de Dermatología del Hospital General de México (HGM), en 25 años de consultas de primera vez, constituyó 0.0048%, es decir 8 de 166 256 pacientes atendidos. El

promedio de edad de tales pacientes fue de 27.3 años, con un rango de 15 a 62 años.^{1-4,5}

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 14 años de edad de padres sanos no consanguíneos y una hermana sana de 12 años de edad. Originaria y residente de Unión Hidalgo, Oaxaca en el Istmo de Tehuantepec. Estatura 1.44 m, peso 40 kg.

Datos clínicos dermatológicos

Presenta una dermatosis diseminada a región frontal, temporal y nuca, tanto en partes cubiertas como descubiertas de pelo: cuello, hombros, pecho, espalda, brazos y muslos. Se observan numerosas lesiones papulares de 1 a 3 mm de diámetro, aisladas y confluentes, la mayoría de forma lenticular, bien limitadas, algunas ligeramente irregulares, y que dan el aspecto de verrugas planas (fotografías 1 y 2). Las lesiones son bilaterales y tienden a la simetría; en las extremidades son aisladas y escasas; en partes expuestas, ligeramente eritematosas; en partes cubiertas, más hipocrómicas, dan la impresión de estar ligeramente deprimidas o atróficas; otras

CORRESPONDENCIA:

Juan Manuel Castillo Ramírez:
Manuel Ávila Camacho #613
Salina Cruz Oaxaca, México. CP.70650
jmcastillo57@hotmail.com



Fotografía 1. Epidermodisplasia verriforme: lesiones tipo verrugas planas.



Fotografía 2. Lesiones lenticulares y eritematosas.

son nacaradas, cuando confluyen formas pequeñas; hay placas de carácter irregular, bien limitadas, con aspecto de pitiriasis versicolor (fotografía 3). La evolución es crónica y asintomática.

Relata seis años de evolución. Como vive en una región cálida y húmeda, hace 3 años se pensó que sufría micosis superficial y fue tratada con itraconazol, 100 mg al día por 3 meses, y un antimicótico local.

No hay antecedentes de importancia y el estudio por aparatos y sistemas no mostró datos clínicos relevantes.

Estudios de laboratorio

Se realizó biometría hemática, examen general de orina, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y pruebas de funcionamiento hepático. Todas fueron normales. Únicamente se destaca: VSG 18 mm, eosinófilos 4, linfocitos 50.



Fotografía 3. Epidermodisplasia verruciforme: lesiones tipo pitiriasis versicolor.

Estudio histopatológico

La biopsia se tomó del abdomen, de una lesión tipo verruga plana: muestra epidermis con acantosis regular, en la zona superior se observan células de citoplasma abundante y claro, con núcleos hiperchromáticos y evidencia de gránulos de queratohialina. En la dermis superficial, discretos infiltrados linfocitarios perivasculares (fotografías 4 y 5).

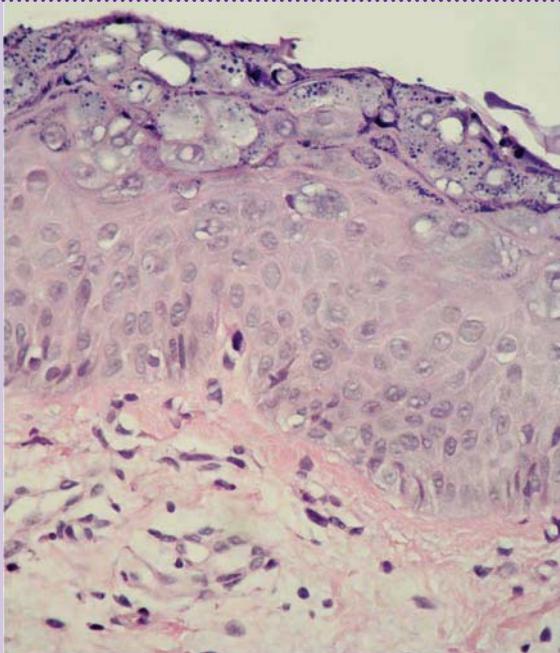
Tipificación viral

Se detectó VPH11 mediante la amplificación de la región MY del gen L1 con la técnica de PCR seguida de secuenciación, y la homología de éste (aislado) con las secuencias de referencia, fue de 99.7% (1997 *Human Papillomavirus database*, Los Alamos National Laboratory, J. Berumen. Huella Génica) (gráficas 1 y 2).

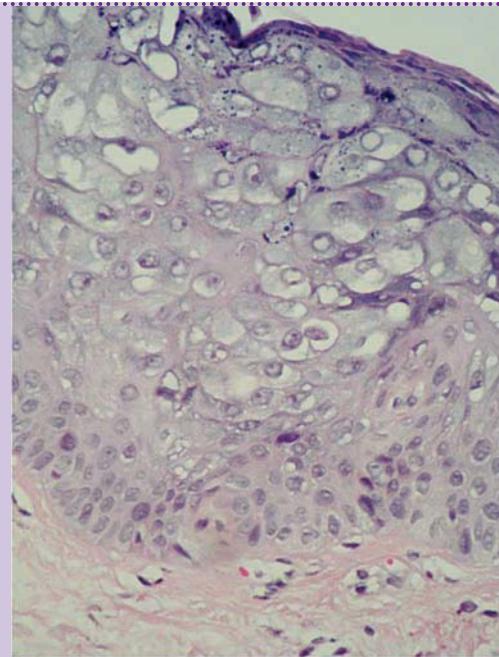
Discusión

En la epidermodisplasia verruciforme se da una especial susceptibilidad a infección por VPH con tipos específicos que de hecho son inocuos en la población normal (cuadro 1), debido a la imposibilidad inmunológica de actuar contra el agente infeccioso. Destacan dentro de los múltiples tipos de VPH descritos para EV, el 5 y 8 por su potencial oncoérgico,^{1,2,3,7,8} aunque también son oncogénicos 14, 17 y 20.⁵ Con frecuencia, en las lesiones tipo verrugas planas de estos pacientes, se aíslan los tipos 24, 25, 36, 38, 46, 47, 49.⁵

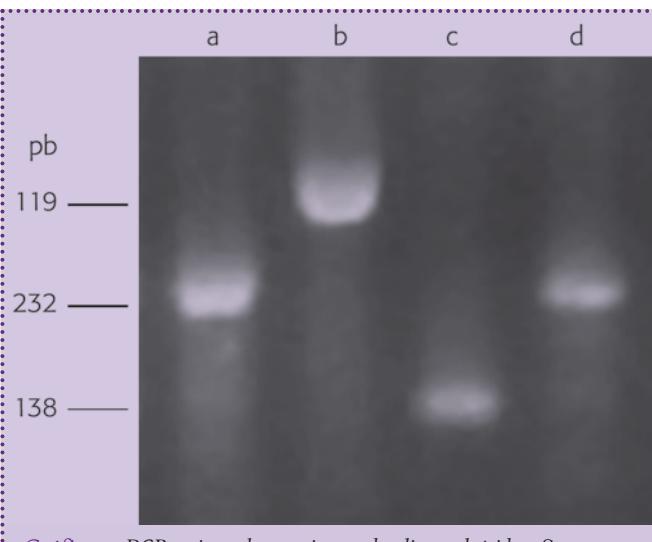
El VPH11 infecta habitualmente las mucosas genital, anal y bucal. No existen informes en la literatura en los que se haya detectado el VPH11 en lesiones de EV. Los VPH genitales habitualmente no infectan y no producen lesiones en la piel, esto debido a que la región de control (LCR) que regula la expresión de los genes virales y contiene el origen



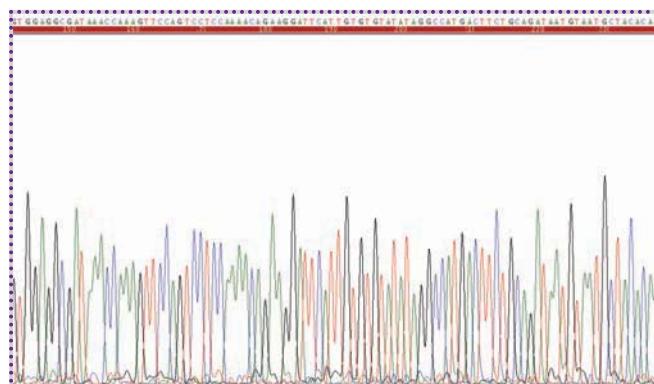
Fotografía 4. Epidermis con acantosis y células de citoplasma claro en zona superior (HE 20x).



Fotografía 5. Células con citoplasma abundante, núcleos hipercromáticos y gránulos de queratohialina (HE 40x).



Gráfica 1. PCR universal con 3 juegos de oligonucleótidos. Se muestra una fotografía de una electroforesis del experimento de PCR universal. Las bandas fueron amplificadas utilizando oligos universales localizados en las regiones LiCl (carril d), MY (carril b) y GP (carril c) del gen Li. El carril (a) corresponde al control positivo (b-globina) de la muestra analizada. (Cortesía Dr. J. Berumen)



Gráfica 2. Electroferograma de un fragmento de la secuencia de la banda MY amplificada por PCR de la muestra analizada. Se muestran 96 de las 449 pares de bases secuenciadas de la banda MY (ver material y métodos). El porcentaje de concordancia con la secuencia del VPH11 de referencia fue de 99.7%. (Cortesía Dr. J. Berumen)

CUADRO I

Tipos de VPH asociados a EV

VPH asociados a EV

3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19-25, 28, 29, 36, 46, 47, 49 y 50

de replicación del virus, no es inducible en queratinocitos de la piel. Sin embargo, ocasionalmente los VPH que infectan mucosas pueden producir lesiones. Algunos virus genitales, incluyendo el VPH-6, han sido encontrados en localizadas en la piel del área genital,⁹ en carcinomas epidermoides¹⁰ o en enfermedad de Bowen extragenital¹¹. Asimismo, se han detectado VPH genitales en tumores benignos y malignos de piel en individuos inmunocomprometidos.¹²

En este caso llama la atención que se identificó el VPHII, que no es oncogénico, de una lesión tipo verruga plana. La EV presenta mutaciones en los genes EVER1/TMC6 o EVER2/TMC8 situados en el cromosoma 17q25, que codifica para una proteína citoplasmática situada en relación a la "calnexina", proteína integral de membrana del retículo endoplasmático rugoso.

Se especula si este defecto lleva a las células presentadoras de antígeno (incluyendo los queratinocitos) a la incapacidad de presentar a las células de reconocimiento del sistema inmunológico, los determinantes antigenicos del VPH.

No es posible transpolar a la patogénesis de EV datos de otros modelos de oncogénesis mediados por VPH. Recientemente se ha descrito un cuadro "parecido a EV" en pacientes con inmunodeficiencia celular secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o en enfermedad de injerto contra huésped.¹³ Es interesante la presencia de tipos de VPH relacionados a EV en muestras de tejido de nevo sebáceo de Jaddhasson aunque se desconoce el papel patogénico preciso de tales hallazgos.¹⁴ El cáncer de piel se da como consecuencia no sólo de la infección sino también de la influencia de la radiación ultravioleta (RUV) e incluso del grado de pigmento melánico, es decir, que entre más oscuro el fototipo del sujeto enfermo, menos probable es la presencia de lesiones cancerosas.^{1,2,3,5,6,7} Hay una clasificación de los VPH oncogénicos y no oncogénicos descritos para EV (cuadro 2).⁵

En este caso, el cuadro clínico es muy florido, ya que hay con predominio de lesiones tipo verrugas planas en partes expuestas y tipo pitiriasis versicolor en áreas cubier-

tas. La dermatosis está diseminada a cara, cuello, tronco, brazos, dorso de las manos y pies, y se caracteriza por neoplasias planas de formas irregulares y superficie opaca de aspecto verrugoso, en tonos rojo a café.

El involucro de orofaringe o cérvix es posible pero raro.¹ Hay descrito un cuadro clínico similar a EV (*EV-like*) que se ha asociado a diversas enfermedades que cursan con inmunodeficiencia, fenómeno que ha llevado al concepto de EV "adquirida".^{2,5,6,13}

En el caso que presentamos se observó en epidermis, la presencia de hiperqueratosis, queratinocitos con cambios citopáticos característicos, con células grandes de citoplasma claro y núcleo hipercromático. Como se ha señalado, en la literatura existe también evidencia de gránulos de queratohialina.^{1,2,3,13}

Podría practicarse microscopía electrónica ya que se encuentran las partículas virales intracelulares. En la literatura se señala que es frecuente encontrar lesiones que son de hecho queratosis seborreicas.^{4,15} Se debe siempre determinar el subtipo viral mediante reacción en cadena de polimerasa.⁶

Las complicaciones más temidas son los carcinomas epidermoides que se presentan en 30 a 60% de los pacientes con EV de 20 a 30 años de evolución; estos carcinomas predominan en áreas fotoexpuestas y tienen potencial para dar lugar a metástasis regionales o a distancia; si bien con todos los tipos hay riesgo, éste es mayor con los HPV 5 y 8.^{1,2,3,6,13}

En el caso que nos ocupa es probable que esto no ocurra o el potencial sea mucho más bajo. Otros tumores descritos son el carcinoma basocelular y la enfermedad de Bowen así como quistes de inclusión epidérmicos en áreas fotoexpuestas.¹³ En el estudio retrospectivo del HGM, destaca la presencia de malignidad en todos los casos atendidos en 25 años.⁴ Se ha señalado el riesgo de depresión por la presencia de lesiones diseminadas y crónicas en partes visibles.¹⁶

Es muy importante acertar en el diagnóstico diferencial, ya que puede confundirse fácilmente con pitiriasis versicolor.¹

El tratamiento no es fácil ni satisfactorio. Se recomienda el consejo genético y la fotoprotección intensiva. Se han utilizado la electrodesección, criocirugía, retinoides tópicos, ácido 5-aminolevulínico (terapia fotodinámica), 5-fluorouracilo, podofilotoxina y cidofovir así como imiquimod tópicos. Este último agente, cinco veces a la semana por tres meses, e incluso para el manejo del carcinoma espinocelular. Otro tratamiento descrito es con etretinato a 1 mg/kg e interferón- α recombinante subcutáneo, 3 millones de uni-

CUADRO 2

Virus del papiloma humano según oncogenicidad en EV

Alto riesgo:	HPV 5, 8, 18 (90% de casos con cáncer de piel)
Menor riesgo:	HPV 14, 16, 20, 21 y 28

dades 3 días de la semana, lo que lleva a mejoría sostenida, aún nueve meses después de terminado el tratamiento.^{2,4,6,16}

La enfermedad es crónica y refractaria. Recurre cuando se le trata y siempre lo hace a partir de una respuesta parcial. Los pacientes no suelen tener especial susceptibilidad a la infección por otros virus o bacterias.¹⁵ Las mutaciones en algunas regiones del LCR pueden modificar la especificidad celular de los VPH. Dado que el LCR es una región muy variable, pudiera darse el caso de mutaciones o variaciones naturales en el VPH11 detectado en el presente caso.

REFERENCIAS

1. Androphy E, Lowy D. Warts. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S. *et al.* *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th. ed. McGraw-Hill New York 2003 p. 1914-1923.
2. Rogers H, McGregor J, Nord K. *et al.* "Acquired epidermodysplasia verruciformis". *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 315-320.
3. Crespo G, Llanos L, Pam Pino A. "Epidermodisplasia verruciforme, reporte de un caso". *Archivo Médico de Camagüey* 2004; 8(4): 1-5.
4. Ponce R, Peniche J, Tirado A. *et al.* "Epidermodisplasia verruciforme, modelo de carcinogénesis viral". *Dermatología Rev Mex* 2006; 50: 83-86.
5. García V, Rodríguez M, Alonso M. *et al.* "Epidermodisplasia verruciforme, comunicación de un caso". *Rev Cent Dermatol Pascua* 2003; 12(1): 34-37.
6. Berthelot C, Dickerson M, Rady P. *et al.* "Treatment of a patient with epidermodysplasia verruciformis carrying a novel EVER2 mutation with imiquimod" *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(5): 82-87.
7. Ramagosa R, de Villiers E, Fitzpatrick J. *et al.* "Human papillomavirus infection and ultraviolet light exposure as epidermoid inclusion cyst risk factors in a patient with epidermodysplasia verruciformis?" *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: S68.
8. Vidal L, Gillison M. "Human Papillomavirus in HNSCC: Recognition of a Distinct Disease Type Hematol". *Oncol Clin N Am* 2008; 22: 1125-1142.
9. Kreuter A, Hochdorfer B, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Pfister H, Wieland U. "A human papillomavirus-associated disease with disseminated warts, depressed cell-mediated immunity, primary lymphedema, and anogenital dysplasia: WILD syndrome". *Arch Dermatol* 2008; 144(3): 366-372.
10. Shimizu M, Adachi A, Zheng S, Matsunaga J, Kusakari Y, Tagami H, Nagasaka T, Tomita Y. "Detection of various types of human papillomavirus DNA, mainly belonging to the cutaneous-group, more frequently in normal tissue than in squamous cell carcinomas of the lip". *J Dermatol Sci* 2004; 36(1): 33-39.
11. Zheng S, Adachi A, Shimizu M, Shibata SI, Yasue S, Sakakibara A, Sugiura M, Nagasaka T, Tomita Y. "Human papillomaviruses of the mucosal type are present in some cases of extragenital Bowen's disease". *Br J Dermatol* 2005; 152(6): 1243-1247.
12. Biliris KA, Koumantakis E, Dokianakis DN, Sourvinos G, Spandidos DA. "Human papillomavirus infection of non-melanoma skin cancers in immunocompetent hosts". *Cancer Lett* 2000; 161(1): 83-88.
13. Kunishige J, Hymes S, Madkan V. *et al.* "Epidermodysplasia verruciformis in the setting of graft-versus-host disease" *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 78-80.
14. Carlson J, Cribier B. "Epidermodysplasia verruciformis associated and genital-mucosal high-risk human papillomavirus DNA are prevalent in nevus sebaceus of Jadassohn" *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 279-294.
15. Cortés-Franco R, Stephen K, Vega-Memije M E, Payne D, Granados J, Domínguez-Soto L. "Divergent clinic course of epidermodysplasia verruciforme in siblings". *Int J Dermatol* 1997; 36: 435-452.
16. Kottke M, Sareeta R. "Intravenous cidofovir-induced resolution of disfiguring cutaneous human papillomavirus infection" *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 533-536.