

## Epitelioma *cuniculatum*: a propósito de un caso

Alejandra Perera-Sid<sup>1</sup>, Cristina Eugenia Conde-Ortiz<sup>1</sup>, David Edoardo Torres-Guerrero<sup>1\*</sup>, Ixtabay Ilizaliturry<sup>1</sup>, María Elisa Vega-Memije<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Centro Dermatológico de Yucatán “Fernando Latapí”, Mérida, México. <sup>2</sup>Hospital “Dr. Manuel Gea González”, Ciudad de México, México.

### ABSTRACT

#### *Cuniculatum* epithelioma: a case report

Epithelioma *cuniculatum* is one of the infrequent forms of verrucous carcinoma, a variant of well-differentiated squamous cell carcinoma with low malignant and metastatic rate. Buscke-Löwenstein tumor, oral florid papillomatosis and papilomatosis cutis are the other variants of verrucous carcinoma. We present a 61-year-old patient with a tumoral lesion of verrucous appearance overlying the sole of the right foot. The patient underwent multiple destructive chemical and mechanical treatments with the clinical suspect of plantar wart.

#### RESUMEN

El epitelioma *cuniculatum* (EC) corresponde a una de las formas inusuales del carcinoma verrugoso, una variante del carcinoma espinocelular bien diferenciado, de bajo grado de malignidad y potencial metastásico. El tumor de Buscke-Löwenstein, la papilomatosis oral florida y la papilomatosis cutis comprenden las otras variantes del carcinoma verrugoso. Se presenta el caso de un hombre de 61 años de edad, con una tumoración de aspecto verrugoso en planta del pie derecho, de 20 años de evolución, sometida a múltiples tratamientos destructivos, químicos y mecánicos, con la sospecha clínica de una verruga plantar.

#### INTRODUCCIÓN

El carcinoma espinocelular es una lesión derivada de las células del estrato espinoso de la epidermis y epitelio queratinizado, que ocupa el segundo lugar en frecuencia entre las neoplasias malignas de la piel en México, representando al 20 % de los cánceres cutáneos (1), después del carcinoma basocelular. Se observa en individuos con historia

#### Historial del artículo

Recibido: 28 oct 2019

Aceptado: 14 mar 2020

Disponible en línea: 1 may 2020

#### Palabras clave

Epitelioma *cuniculatum*, carcinoma verrugoso plantar, carcinoma espinocelular.

#### Keywords

Epithelioma *cuniculatum*, verrucous plantar carcinoma, squamous cell carcinoma.

Copyright © 2020 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

\*Autor para correspondencia:

Jesús Raúl Peniche Herrera, Centro Dermatológico de Yucatán "Dr Fernando Latapí"

Calle 59x90 s/n (ángulo suroeste, Hospital "Agustín O'Horán"), Mérida, México. C.P. 97000. Tel: 999286138.

correo electrónico: erikasilva@uas.edu.mx

<http://revistabiomedica.mx>.

de exposición crónica a radiación ultravioleta, exposición a grandes cantidades de hidrocarburos, arsénico, agentes infecciosos como el Virus de Papiloma Humano (VPH), historia de quemaduras y heridas crónicas. Desde el punto de vista clínico, puede tener diversas formas: superficial, nodular, ulcerada y verrugosa. Esta última se presenta sobre lesiones inflamatorias crónicas y produce tumores que pueden llegar a alcanzar grandes dimensiones, entre las que se encuentran el epitelioma *cuniculatum* (EC), el tumor de Buschke–Löwenstein, el tumor de Ackerman y la papilomatosis cutis; pese a ello, el porcentaje de metástasis es bajo y solo representa entre el 1 y el 3 % (2).

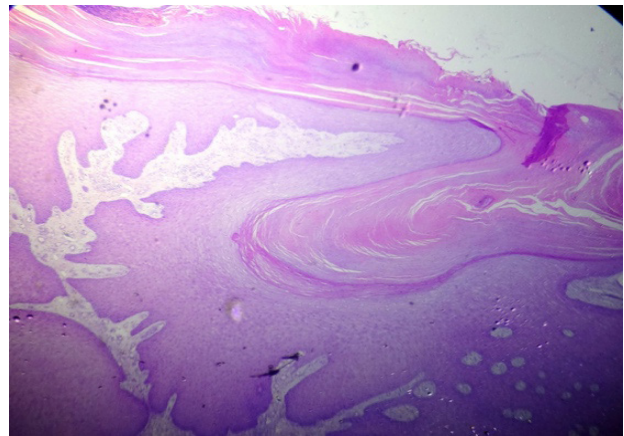
### CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 61 años de edad, de ocupación pescador, sin antecedentes personales patológicos de importancia para su padecimiento, que acudió con una dermatosis localizada en la región plantar del segundo al cuarto metatarsianos del pie derecho, caracterizada por una tumoración exofítica, bien delimitada, de 4 por 5 cm de diámetro, de aspecto verrugoso, con proyecciones digitiformes alternando con áreas queratósicas y costras sanguíneas en la superficie, rodeada por un collarite escamoso, que comprometía la deambulación (Figura 1), con historia de múltiples tratamientos abrasivos

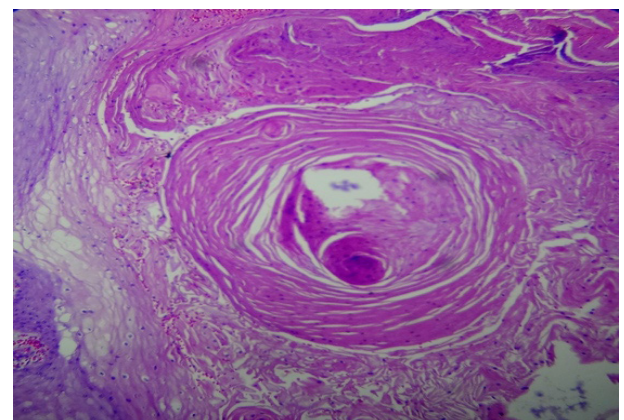


**Figura 1.** Neoformación de aspecto verrugoso en la planta del pie.

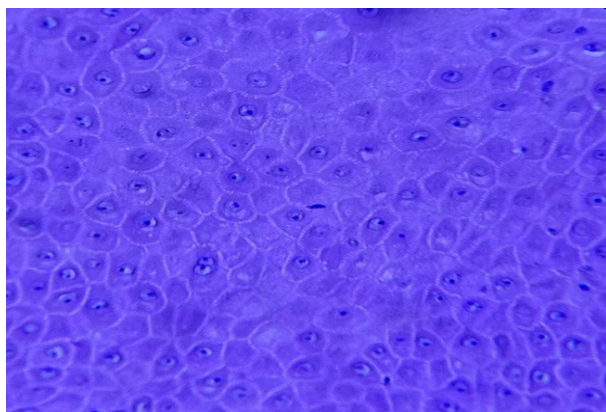
Se realizó toma de biopsia, cuyo examen histopatológico reveló la presencia de una proliferación epitelial exofítica y endofítica, con hiperqueratosis con áreas de paraqueratosis y papilomatosis formando criptas y sinusoides, así como quistes córneos. La epidermis mostró células con citoplasma eosinofílico, núcleos grandes y nucléolos aparentes, baja atipia, escasas mitosis y dermis edematosa con proliferación de vasos capilares, algunos de ellos congestivos e infiltrado inflamatorio mixto con predominio de linfocitos, que abarcaba hasta dermis profunda, con lo que se estableció el diagnóstico de carcinoma epidermoide verrugoso plantar (EC) (Figuras 2-4). El paciente fue sometido a una resección quirúrgica amplia.



**Figura 2.** Neoformación epidérmica con hiperqueratosis y áreas de paraqueratosis, papilomatosis y acantosis (H y E 10X).



**Figura 3.** Formación de remolinos y quistes queratinosos rodeados de vasos congestivos (H y E 20X).



**Figura 4.** Queratinocitos con núcleos hiper cromáticos, nucleolos visibles y escasas figuras mitóticas (H y E 40X).

## DISCUSIÓN.

El término de carcinoma verrugoso fue introducido por primera vez en 1948 por Ackerman (3), al estudiar numerosos casos de tumoraciones verrugosas en la cavidad oral. De acuerdo con el sitio en que se encuentren estas tumoraciones, reciben diferentes denominaciones, como es el caso del tumor de Buschke-Löwenstein cuando se encuentran en área anogenital, tumor de Ackerman cuando afectan la cavidad oral (4), mientras que en la región distal de las extremidades se le llama epiteloma *cuniculatum*, el cual constituye una variante del carcinoma espinocelular, que se caracteriza por mostrar un alto grado de diferenciación, tener un crecimiento lento, poca agresividad, con bajo potencial metastásico y bajo grado de mortalidad (3). En la literatura se han presentado 5 casos con gran agresividad e, incluso, metastásicos (5), con crecimiento local con invasión a tejidos profundos, con el consiguiente desplazamiento de estructuras vecinas, así como destrucción de huesos subyacentes. En el aspecto clínico, son tumoraciones muy exuberantes que se asientan de manera más frecuente en la región plantar, sobre la base de los metatarsianos en un 53 %, pero también pueden observarse en el talón en un 21 % y en los dedos de los pies en un 16 %, pudiendo extenderse hasta el dorso del pie, aunque también pueden localizarse en los bordes e, incluso, las palmas.

Esta entidad predomina en hombres, con un porcentaje que va del 79 al 89 %, con edad media hacia la quinta década de vida al momento del diagnóstico (3). La etiopatogenia no es clara; sin embargo, se han logrado identificar factores de riesgo que favorecen la aparición y promueven el desarrollo de estas lesiones: traumatismos repetitivos, úlceras crónicas, quemaduras e inflamación crónica. Se considera que el proceso inflamatorio cicatricial crónico puede actuar como un promotor tumoral que desencadenaría mutaciones en el gen *Fas* (6).

La transformación carcinomatosa de un epitelio crónicamente ulcerado e inflamado pasaría por dos fases conocidas, que son la iniciación y la promoción. Durante la primera, las células normales se convierten en células carcinógenas potenciales, pero latentes y sensibles a la promoción. Esta consta de la estimulación carcinógena en dichas células mediante mutaciones en sus mecanismos de reparación y muerte programada. Lo anterior es favorecido en el contexto de lesiones cutáneas con inflamación crónica y epitelios dañados y ulcerados con procesos reparativos constantes. Se ha observado el desarrollo de este tipo de carcinoma a partir de verrugas plantares con traumatismos crónicos (7). Por su parte, el Virus de Papiloma Humano (VPH) desempeña un papel muy importante ya que se ha demostrado, en algunos casos, que están asociados a ciertos tipos (1 al 4, 12, 17 y 19) donde las variedades que cobran más importancia son el 16 y el 18 debido a su mayor potencial oncogénico (3, 7, 10, 11, 12).

El potencial que tiene la infección por VPH de progresar a la formación de neoplasias radica en la capacidad de eliminación del virus por parte el huésped, ya sea que este cree una resistencia al virus o lo adopte, resultando en una persistencia del virus con la consiguiente formación de tumores (13). Tal es el caso de pacientes que fueron sometidos a trasplante de órganos, cuya inmunosupresión crónica se ha relacionado con una mayor incidencia de carcinomas de piel: carcinoma espinocelular (63 %) y carcinoma basocelular (55 %) (14). El VPH es causa de carcinomas cutáneos debido a que su ADN se integra al genoma de los queratinocitos. Posee oncoproteínas las cuales afectan los genes



supresores de tumores, de manera específica la oncoproteína E6 que interactúa con la proteína p53 (produciendo la degradación de este gen) y la proteína E7, con el gen del retinoblastoma (*Rb*) (15). La oncoproteína E6 cobra especial relevancia en el desarrollo de neoplasias ya que crea un efecto antiapoptótico mediado por la osteoprotegerina (OPG) y la interleucina 6 (IL-6), las cuales reducen la apoptosis de las células de forma sinérgica pero no individualmente (16).

Al examen físico, se observa un tumor de aspecto verrugoso, con áreas de hiperqueratosis que forman túneles asemejándose a una madriguera de conejo, motivo por el cual se denomina “cuniculado” (4). Debido a que esta entidad inicia como una infección por VPH, ésta es muy susceptible de ser sometida a traumatismos y a tratamientos agresivos que ocasionan inflamación crónica y, posteriormente, desencadenan el proceso de transformación maligna, favoreciendo, además, su crecimiento progresivo.

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con una verruga vulgar, hiperplasia epidérmica reactiva, dermatofibroma, quiste infundibuliforme, tumor de anexos benigno, queratosis seborreica gigante, queratoacantoma, epiteloma hiperqueratósico de células basales y xantoma verrugoso dependiendo de la topografía (8, 11, 17).

El diagnóstico es clínico e histológico, que amerita la toma de biopsias profundas que revelen el proceso neoplásico y permitan evaluar el grado de profundidad e invasión a estructuras vecinas (3).

El tratamiento debe ser quirúrgico, prefiriéndose la escisión local. La cirugía micrográfica de Mohs representa la mejor opción actualmente, ya que se han reportado casos de EC tratados con dicha técnica que alcanzaron una curación hasta del 98% (4, 11, 18). Existe un estudio realizado en 130 pacientes con neoplasias cutáneas malignas, incluyendo todas las variedades de carcinoma epidermoide y el EC, tratadas con cirugía de Mohs, quienes presentaron curación de 100 % (19). También se ha utilizado cirugía local con cierre por colgajo y, en casos donde el carcinoma afecta estructuras óseas, llega a recurrirse a la amputación (8). Se ha reportado una buena respuesta al tratamiento tópico con imiquimod,

con un éxito de hasta 60 % (11). Sin embargo, también hay fracasos en el tratamiento, en los que no existe mejoría (11). En la actualidad, el esquema de quimioterapia sistémica con mejores resultados consiste en administrar 5-fluorouracilo, cisplatino, metotrexato y bleomicina. Existe la modalidad de terapia intralesional con interferón alfa, pero los resultados sobre su eficacia no son congruentes. Asimismo, se ha utilizado un tratamiento combinado de retinoides tópicos con fototerapia. Aunque es posible, también, combinar tratamientos orales con otras modalidades terapéuticas, como la crioterapia y la ablación (4, 9, 11). La radioterapia no ha sido documentada como una estrategia de tratamiento muy segura, ya que, en algunos casos, favorece la progresión anaplásica (9).

## CONCLUSIONES

El EC es una variante de carcinoma verrugoso, asociada a procesos inflamatorios y reparativos crónicos, entre los que el trauma crónico y la infección por VPH juegan un papel importante como promotor tumoral. Es una neoplasia bien diferenciada y con baja tasa de metástasis, por lo que ofrece una ventaja en el pronóstico. Sin embargo, su grado de invasión local puede constituir un reto terapéutico. Por esta razón, es imperativa la confirmación del diagnóstico clínico mediante la toma de una biopsia profunda de la lesión, con la finalidad de evitar complicaciones y optar por un tratamiento que permita conservar la funcionalidad anatómica de la zona involucrada en un paciente determinado.

## REFERENCIAS

1. Alfaro A, García L, Casados R, Rodríguez R, Piña A, Sánchez A. Cáncer de piel. *Epidemiología y variedades histológicas, estudio de cinco años en el noreste de México*. Dermatol Rev Mex. 2016 Mar; 60(2): 106-13. Disponible en: URL: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/cancer-de-piel-epidemiologia-y-variedades-histologicas-estudio-de-cinco-anos-en-el-noreste-de-mexico>
2. Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*, 6ta. Edición, México, McGraw Hill Interamericana Editores, 2015.
3. Halpern J, Harris S, Suarez V, Jeyaratnam R, Smith A. *Epithelioma cuniculatum: A case report*. Foot and

- Ankle Surgery. 2009 Jun; 15: 114-6. DOI: 10.1016/j.fas.2008.08.007
4. Sanz-Motilva V, Martorell-Calatayud A. *Un varón con una lesión verrucosa en el pie (carcinoma verrucoso, epitelioma cuniculatum)*. Mas Dermatol. 2011 May; 14: 14-6. DOI: 10.5538/1887-5181.2011.14.14
  5. Suen K, Wijeratne S, Patrikios J. *An unusual case of bilateral verrucous carcinoma of the foot (epithelioma cuniculatum)*. J Surg Case Rep. 2012 Dec; 2012(12): 1-3. DOI: [10.1093/jscr/rjs020](https://doi.org/10.1093/jscr/rjs020)
  6. Torres E, Gil- Beristain J, Lievanos Z, Arenas R. *Carcinoma epidermoide como complicação letal de lesões crônicas de cromoblastomicose*. An Bras Dermatol 2010 Apr; 85 (2): 267–71. Disponible en: URL: [http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n2/en\\_25.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n2/en_25.pdf)
  7. Enoch S, Miller DR, Price PE, Harding KG. *Early diagnosis is vital in the management of squamous cell carcinomas associated with chronic non healing ulcers: a case series and review of the literature*. Int Wound J 2004 Sept; 1 (3): 165–75. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-4801.2004.00056.x>
  8. Ray R, Bhagat A, Vasudevan B, Sridhar J, Madan R, Ray M. *A rare case of plantar epithelioma cuniculatum arising from a wart*. Indian J dermatol. 2015 Sep; 60(5): 485-87. DOI:10.4103/0019-5154.164369
  9. Quelquejeu M, Monge A. *Carcinoma verrucoso: A propósito de un caso*. Revista Medico Cientifica. 2003 Mar; 16 (1): 49-51. Disponible en: URL: <http://www.revistamedicocientifica.org/uploads/journals/1/articles/155/public/155-544-1-PB.pdf>
  10. López-Lopez D, Rodriguez-Sanz D, Morales-Ponce A, Soriano-Medrano A. *Carcinoma Verrucoso Plantar A propósito de un caso poco frecuente*. Revista Internacional de Ciencias Podológicas. 2013 Abr; 7 (2): 83-8. DOI: [https://doi.org/10.5209/rev\\_RICP.2013.v7.n2.41739](https://doi.org/10.5209/rev_RICP.2013.v7.n2.41739)
  11. De Aguinaga-Inurriaga AE, Xospa-Ríos VI, MessinaRobles M, Sierra-Díaz CG. *Carcinoma epidermoide verrucoso asociado con infección por virus del papiloma humano*. Dermatol Rev Mex. 2018 mar;62(2):137-43. Disponible en: URL: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/carcinoma-epidermoide-verrucoso-asociado-con-infeccion-por-virus-del-papiloma-humano/>
  12. McLaughlin-Drubin ME. *Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer*. Semin Oncol. 2015 Apr ;42(2):284-90. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.12.032>
  13. Criscione SM. *Spinocellular carcinoma from warts in a HPV infection natural history lasting 49 years. Virus strategy or host choice? Implications for researches and therapeutic vaccines*. Med Hypotheses. 2011 Nov ;77(5):777-81. DOI: [10.1016/j.mehy.2011.07.035](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.07.035)
  14. Piesiaków ML, Imko-Walczuk B, Osiecka K, Kielbowicz M, Debska- Ślizień A. *Carcinogenic viruses in etiopathogenesis of skin cancers in patients after organ transplantation*. Postepy Hig Med Dosw. 2016 Feb; 70: 86-94. DOI: 10.5604/17322693.1194807. (Polaco)
  15. Tomlins C, Storey A. *Carcinogenesis.Cutaneous HPV5 E6 causes increased expression of Osteoprotegerin and Interleukin 6 which contribute to evasion of UV-induced apoptosis*. Carcinogenesis. 2010 Dec; 31(12):2155-164. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq200>
  16. Schell BJ, Rosen T, Rády P, Arany I, Tschen JA, Mack MF, et al. *Verrucous carcinoma of the foot associated with human papillomavirus type 16*. J Am Acad Dermatol. 2001 Jul; 45 (1): 49-55. DOI: [10.1067/mjd.2001.113460](https://doi.org/10.1067/mjd.2001.113460)
  17. Schein O, Orenstein A, Bar-Meir E. *Plantar Verrucous Carcinoma (Epithelioma Cuniculatum): Rare form of the common wart*. IMAJ. 2006 Dec; 8: 885. Disponible en: URL: <https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/49/24646.pdf>
  18. Patel N, Bedforth N, Varma S. *Pain-free treatment of carcinoma cuniculatum on the heel using Mohs micrographic surgery and ultrasonography-guided sciatic nerve block*. Clin Exp Dermatol. 2013 Jul; 38(5): 569-71. DOI: 10.1111/ced.12192
  19. Ocampo J, Vidaurri L, Olazarán Z. *Cirugía micrográfica de Mohs en tumores malignos de piel*. Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32(2): 65-70. Disponible en: URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2004/mc042d.pdf>