

SERIE DE CASOS

Epidermodisplasia verruciforme: reporte de una serie de casos

Epidermodysplasia verruciformis: Report of a case series

Claudia Contreras¹, Beatriz Di Martino², Mirtha Rodríguez-Masi³, Oilda Knopfelmacher⁴, Lourdes Bolla de Lezcano⁵.

RESUMEN

Introducción: la epidermodisplasia verruciforme es una genodermatosis rara que condiciona una susceptibilidad anormal a infecciones por el virus del papiloma humano, presentando lesiones cutáneas con potencial oncogénico.

Objetivo: determinar la frecuencia de epidermodisplasia verruciforme y caracterizar los hallazgos demográficos, clínicos, y terapéuticos de los pacientes que acudieron a la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, entre los años 2003 y 2012.

Material y método: se realizó un estudio descriptivo de pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de epidermodisplasia verruciforme.

Resultados: se encontraron cinco casos. Todos los pacientes iniciaron el cuadro en la infancia y presentaron lesiones tipo pitiriasis versicolor y verrugas planas. Todos refirieron exposición solar crónica y familiares de primer grado con la misma enfermedad. La neoplasia más frecuente fue la enfermedad de Bowen, seguida del carcinoma epidermoide infiltrante. Los tratamientos incluyeron cirugía, crioterapia y 5-fluorouracilo tópico.

Discusión: se encontraron sólo cinco casos en diez años, concordando con el carácter infrecuente de la enfermedad. A diferencia de otros estudios, la neoplasia predominante fue la enfermedad de Bowen.

Palabras clave: epidermodisplasia verruciforme, Genodermatosis, Virus del papiloma humano, Cáncer cutáneo no melanoma.

ABSTRACT

Introduction: Epidermodysplasia verruciformis is a rare genodermatosis characterized by an abnormal susceptibility to human papilloma virus infection, developing cutaneous lesions with oncogenic potential.

Objective: To determine the frequency, clinical, demographic and therapeutic characteristics of patients who attend to the Dermatology Department of the Hospital de Clínicas between 2003 and 2012.

Methods: A descriptive study of patients with clinical and histopathological diagnosis of epidermodysplasia verruciformis was carried out.

Results: Five cases were found. Childhood-onset of disease, pityriasis versicolor-like lesions and flat warts were seen in all cases. All patients reported chronic sun exposure and first-degree relatives with the same disease. Bowen's disease was the most frequent neoplasm, followed by invasive squamous cell carcinoma. Treatment modalities included surgery, cryotherapy and topical 5-fluorouracil.

Discussion: Consistently to the infrequent nature of the disease, only five cases were diagnosed in ten years. Unlike other studies, Bowen's disease was the predominant neoplasm.

Keywords: Epidermodysplasia verruciformis, Genodermatosis, Human papillomavirus, Non melanoma skin cancer.

1 *Médico dermatóloga. Auxiliar de la docencia. Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción. Asunción-Paraguay.*

2 *Médico dermatopatóloga. Profesor asistente de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción. Asunción-Paraguay.*

3 *Profesor adjunto de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción. Asunción-Paraguay.*

4 *Profesor titular de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción. Asunción-Paraguay.*

5 *Jefe de Cátedra. Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción. Asunción-Paraguay.*

Correspondencia: Claudia Contreras a claudiaromina@yahoo.com.

INTRODUCCIÓN

La epidermodisplasia verruciforme (EV) es un desorden cutáneo genético raro, clasificado como una inmunodeficiencia primaria de tipo celular, que se asocia con una inusual susceptibilidad a infecciones por el virus del papiloma humano (HPV) de tipo beta, desarrollando lesiones clínicas con potencial oncogénico variable¹⁻³. Es una enfermedad presente en todo el mundo afectando a todas las razas, existiendo hasta la fecha aproximadamente 300 casos publicados. De los casos reportados en la literatura el 25% son familiares y se heredan con un patrón autosómico recesivo⁴⁻⁵.

Generalmente aparece en la infancia o en la pubertad, manifestándose con lesiones múltiples similares a verrugas planas, que afectan el dorso de las manos, los pies, las rodillas y las piernas. También se encuentran placas eritematoescamosas diseminadas, semejantes a la pitiriasis versicolor, apareciendo luego sobre éstas los carcinomas, principalmente el epidermoide (CEC), el CEC *in situ* o enfermedad de Bowen (EB), el carcinoma basocelular (CBC) y algunas lesiones pre-malignas como las queratosis actínicas. La enfermedad tiene una evolución progresiva, persistiendo toda la vida y es resistente a los tratamientos⁵.

Hasta el momento no existe un tratamiento específico para la misma. Es recomendable el consejo genético y la protección solar. Es fundamental la identificación temprana de las lesiones pre-malignas y malignas, con el propósito de iniciar un tratamiento eficaz y oportuno⁵⁻⁸.

Con el objetivo de conocer la frecuencia y el comportamiento de la EV, se realizó un estudio de los casos diagnosticados en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas de Asunción, Paraguay.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo tipo serie de casos, en base a la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico clínico y confirmación histopatológica de EV que hayan consultado en el servicio de Dermatología del Hospital de Clínicas, desde el año 2003 hasta el 2012. Se registró información de las variables: edad, sexo, inicio de la enfermedad (infancia o adolescencia), exposición solar (considerándose crónica con exposición diaria de más de diez horas por más de diez años), afectación de familiares de primer grado (realizándose un heredograma para cada paciente), tipo de lesiones benignas, tipo histológico de lesiones neoplásicas y preneoplásicas, distribución topográfica de las lesiones, tipo de tratamiento médico y quirúrgico con sus resultados. Se revisaron también los reportes de histopatología de las biopsias de una o más lesiones por paciente.

Procesamiento y análisis estadísticos

La información obtenida fue cargada en el programa Microsoft Excel 2010 y analizadas con el programa estadístico Epi-info versión 3.3.2. Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población, las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar y las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Ética

El estudio fue autorizado por el comité de ética y el jefe de cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. En este trabajo se tuvieron en cuenta los principios éticos internacionales para investigación que involucra seres humanos.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el año 2003 al 2012, se diagnosticaron cinco pacientes con EV, representado esto una frecuencia de 0.005% en base a 91 915 consultas en el mismo periodo de tiempo. La edad promedio fue de 35 ± 12 años (rango 23-55 años). Tres pacientes (60%) fueron de sexo masculino (**Tabla 1**).

En todos los casos la enfermedad se inició en la infancia con lesiones tipo pitiriasis versicolor a nivel de tronco y miembros superiores, el 80 % de los pacientes presentaron lesiones tipo verrugas planas en dorso de manos y pies (**Fotografías 1 y 2**). Igualmente, todos los pacientes refirieron algún familiar de primer grado (hermanos) con enfermedad similar, dos de estos habían fallecido por invasión del sistema nervioso central por tumores en cara (**Figura 1**). Los pacientes también refirieron exposición solar crónica, estimada en una duración superior a diez años.

Todos los pacientes presentaron lesiones de tipo queratosis actínica con confirmación histológica en el 40% de los casos, asentadas en rostro, cuello y escote. Cuatro pacientes (80%) presentaron lesiones de tipo queratosis seborreicas asentadas a nivel de rostro y cuello aunque no se contó con la confirmación histológica (**Fotografía 3**).

En todos los casos se observaron tumores malignos, encontrándose un total de 31 tumores, localizados en diferentes áreas de rostro, cuello y espalda. Entre ellos, 16 (52%) fueron EB, 9 (29%) CEC, y 6 (19%) CBC (**Fotografías 4 y 5**). Todos los pacientes presentaron lesiones clínicas de EB con confirmación histológica, asentadas en párpado inferior, región temporal, cuello, escote y miembros superiores.

Con respecto al manejo terapéutico, cuatro pacientes (80%) fueron sometidos a tres o más cirugías escisionales, cuatro (80%) recibieron tres o más sesiones de crioterapia como tratamiento coadyuvante. Se registró mejoría clínica de las lesiones de EB, queratosis actínica y queratosis seborreica

Tabla 1. Datos generales de los pacientes portadores de epidermodisplasia verruciforme.

Caso	Edad	Sexo	Exposición solar crónica	Casos familiares	Inicio	Lesión inicial	Localización lesión inicial	Tipo y localización de lesiones	Otras lesiones	Tumores cutáneos	Tipo histológico	Capacidad de invasión	Tratamiento
1	55	M	Sí	Sí	Infancia	ME	Cara, miembros	VP- Dorso de manos y pies PV- Cuello, tronco, miembros	QA, QS	Sí	EB CEC mod. diferenciado G2. CEC bien-mod. diferenciado G1-2. CEC pobremente diferenciado G3.	Sí	CX, FU, CT QT, RT
2	36	F	Sí	Sí	Infancia	ME	Cara, miembros	VP- Dorso de manos y pies PV- Cuello, tronco, miembros	QA, QS	Sí	CBC nodular EB. CEC bien diferenciado G1	No	CX, FU, CT
3	33	M	Sí	Sí	Infancia	ME	Cara, miembros	VP- Dorso de manos y pies PV- Cuello, tronco, miembros	QA, QS	Sí	CBC nodular EB	No	CX, FU, IM, RO
4	28	M	Sí	Sí	Infancia	ME	Cara, miembros	VP- Dorso de manos y pies PV- Cuello, tronco, miembros	QA, QS	Sí	EB CEC mod. diferenciado G2	Sí	CX, RO, CT
5	23	F	Sí	Sí	Infancia	ME	Cara, miembros	NR	QA	Sí	EB	No	CX, IM

M= Masculino; F= Femenino; ME= Mácula eritematosa; VP= Verruga plana; PV= Pitiriasis versicolor-like; QA= Queratosis actínica; QS= Queratosis seborreica; CEC= Carcinoma epidermoide; CBC= Carcinoma basocelular EB= Enfermedad de Bowen (CEC *in situ*); CX= Cirugía; FU= 5-fluorouracilo; CT= Crioterapia; IM= Imiquimod; RO= Retinoide oral (Isotretinoína); QT= Quimioterapia; RT= Radioterapia; NR= No registrado en la historia.

tratadas. Dos pacientes (40%) recibieron tratamiento con isotretinoína vía oral, en uno de los casos durante un año sin mejoría, en el segundo caso no consta el tiempo. Dos pacientes (40%) recibieron tratamiento con 5-fluorouracilo tópico por periodos de un mes con mejoría de las lesiones tratadas, principalmente queratosis actínicas. Finalmente dos pacientes

recibieron imiquimod por 16 semanas para el tratamiento de queratosis actínicas con mejoría solo parcial de las lesiones. Un paciente fue derivado a Oncología por invasión de órbita por carcinoma epidermoide infiltrante, recibiendo 23 sesiones de radioterapia y cuatro sesiones de quimioterapia (cisplatino) con remisión de lesiones malignas en rostro.



Fotografía 1. Paciente N° 4: máculas eritematosas tipo pitiriasis versicolor en el cuello, tronco y miembros superiores



Fotografía 2. Paciente N°1: pápulas aplanadas tipo verrugas planas en dorso de dedos y manos.

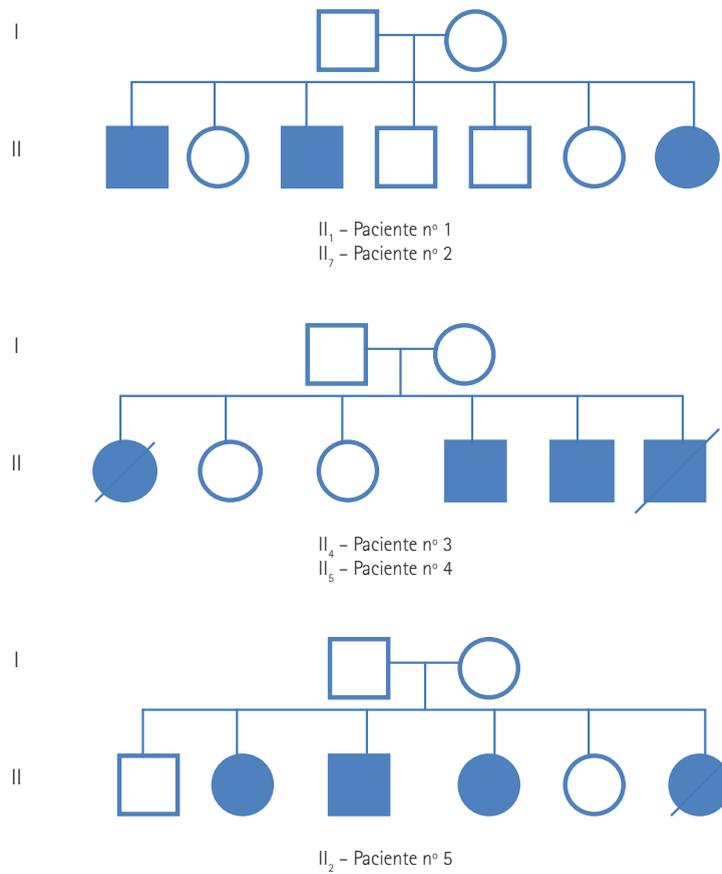
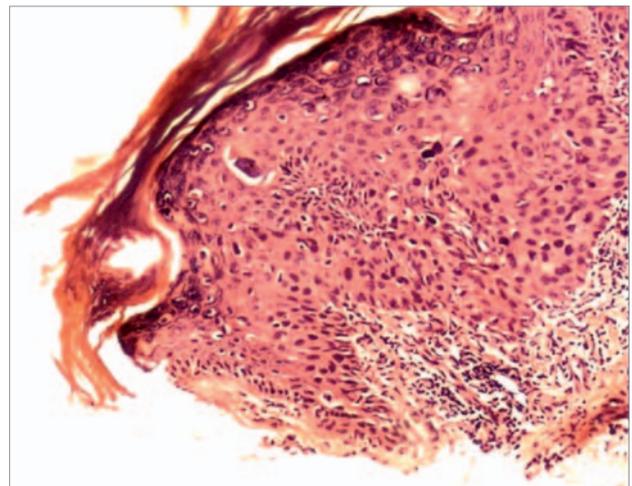


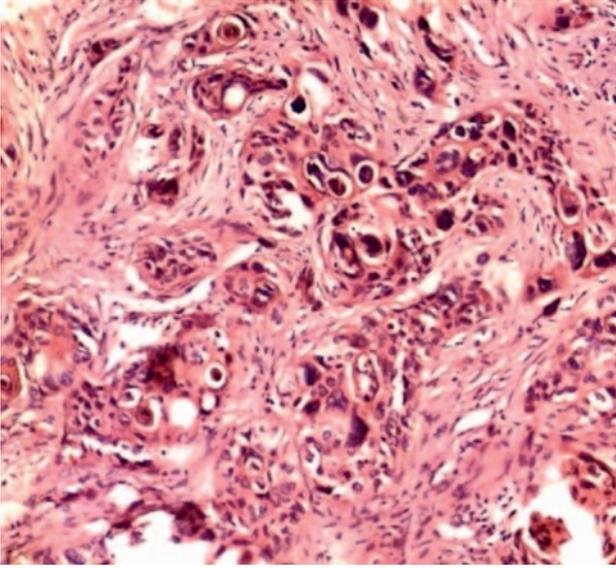
Figura 1. Heredogramas de los cinco pacientes.



Fotografía 3. Paciente N°1: múltiples lesiones tipo queratosis seborreica en cuello y escote.



Fotografía 4. Paciente N°2: enfermedad de Bowen. Biopsia de lesión en antebrazo de un año de evolución. HE20X.



Fotografía 5. Paciente N°1: Carcinoma epidermoide infiltrante de bajo grado de diferenciación histológica (GIII). HE 20X.

DISCUSIÓN

Se encontraron solo cinco casos en un periodo de nueve años, tres de ellos de sexo masculino, todos los pacientes iniciaron el cuadro en la infancia y refirieron familiares de primer grado con la misma enfermedad. Las lesiones observadas fueron lesiones de tipo pitiriasis versicolor y verrugas planas, en tronco y miembros superiores. En todos los casos se registró exposición solar crónica. La neoplasia más frecuente fue la enfermedad de Bowen, seguida del carcinoma epidermoide infiltrante. Los tratamientos incluyeron cirugía, crioterapia, 5-fluorouracilo tópico, e imiquimod. Un paciente requirió radioterapia y quimioterapia.

El hallazgo de sólo cinco casos en un periodo de nueve años en esta serie guarda relación con el carácter infrecuente de esta genodermatosis². La transmisión familiar se observó en el 80 % de los casos, con un patrón de herencia autosómica recesiva; es así que de los pacientes estudiados, eran hermanos los pacientes 1 y 2 y los pacientes 3 y 4; además todos los pacientes referían varios hermanos con EV. Dichos hallazgos son similares a los encontrados en estudios realizados en México y Brasil^{2,5}.

De forma similar a lo descrito en la literatura el cuadro se inició en la infancia, principalmente como máculas de tipo pitiriasis versicolor a nivel de miembros superiores, cara y tronco, aunque están descritos inicios más precoces (luego del nacimiento) y más tardíos (tercera o cuarta décadas)^{2,6}.

El cuadro clínico de la EV puede variar entre dos formas superponibles, la forma benigna y la maligna. En la primera la característica principal son las verrugas planas, asociadas a virus del papiloma humano (VPH) no oncogénicos de tipo

3 ó 10; la forma maligna se caracteriza por el polimorfismo lesional con tendencia a la malignización, las cuales se asocian a múltiples tipos de VPH, algunos de ellos oncogénicos. La forma maligna fue la observada en mayor frecuencia en el presente estudio, en 80% de los pacientes, quienes presentaron el clásico polimorfismo lesional de las lesiones benignas, pre-malignas y neoplásicas^{3, 6-9}.

Todos los pacientes que desarrollaron tumores cutáneos presentaron previamente lesiones similares a la queratosis actínica, principalmente en áreas fotoexpuestas, lo que apoya el potencial pre-neoplásico de este tipo de lesiones. El tumor cutáneo predominante fue la EB, a diferencia de otros estudios que consideran al CEC infiltrante como la neoplasia más frecuente. Ambos tumores fueron más frecuentes a nivel de la frente, similar a lo descrito en otros estudios^{4, 5}.

Los tumores descritos en la EV tienen habitualmente un comportamiento invasivo pero de crecimiento lento y con buen pronóstico⁵. El paciente N°1 y el paciente N°4 presentaron CEC infiltrantes que llevaron a la necesidad de radio y quimioterapia en el primero y a la pérdida de un globo ocular en el segundo, condicionando un pronóstico sombrío en ambos casos.

Ninguno de los casos falleció durante el periodo de estudio. Sin embargo, los pacientes 3 y 4 (que eran hermanos) refirieron tener dos hermanos afectados fallecidos por tumores cutáneos, una de sexo femenino a los 32 años y uno de sexo masculino a los 21 años, presentando este último CEC infiltrante que comprometió el sistema nervioso central, hallazgo similar referido en un reporte de caso realizado por Partridge et al¹⁰.

El tratamiento más frecuentemente instaurado fue la cirugía escisional, con buena evolución en el 60% de los casos, siendo la mayoría de los pacientes sometidos a varias intervenciones por presentar varios tumores. La crioterapia fue el tratamiento coadyuvante más frecuente, presentando buena respuesta en el 80% de los pacientes para las lesiones benignas y para la EB. Los tratamientos con retinoides orales fueron poco frecuentes, probablemente debido al alto costo de los mismos, siendo la mejoría solo parcial, con empeoramiento al suspender la medicación, así como lo refiere la bibliografía¹¹⁻¹⁴.

Consideramos que en futuros estudios se debería realizar la tipificación del VPH a nivel de las lesiones, con el fin de entender mejor el diferente comportamiento viral en los pacientes incluso entre los integrantes de un mismo grupo familiar.

Tanto el diagnóstico como el tratamiento de esta patología constituyen todo un desafío, ya que no existe tratamiento específico para la EV, siendo el tratamiento quirúrgico de las lesiones neoplásicas iniciales el más adecuado e indicado en nuestro medio. También son recomendables el consejo genético y la protección solar, siendo lo fundamental el seguimiento cercano y continuo para la detección temprana de lesiones pre-malignas y malignas, con el propósito de iniciar un tratamiento oportuno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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(2):348-70.
2. OLIVEIRA W, FESTA C, TYRING S. Aspectos clínicos da epidermodisplasia verruciforme. *An. Bras. Dermatol.* 2002;77(5):545-56.
3. PATEL T, MORRISON LK, RADY P, TYRING S. Epidermodysplasia verruciformis and susceptibility to HPV. *Dis Markers.* 2010;29(3-4):199-206.
4. PONCE RM, PENICHE J, TIRADO A, ARELLANO I, PENICHE A, LEÓN G, et al. Epidermodisplasia verruciforme. Modelo de carcinogenesis viral. *Dermatología Rev Mex.* 2006;50(3):83-6.
5. PONCE RM, TIRADO A, PENICHE J. Epidermodisplasia verruciforme. *Dermatología Rev Mex.* 2006;50(4):132-40.
6. HOFFNER MV, CAMACHO FM. Surgical treatment of epidermodisplasia verruciformis. *Dermatol Surg.* 2010;36(3):363-7.
7. BERTHELOT C, DICKERSON MC, RADY P, QIN H, NIROOMAND F, TYRING SK, et al. Treatment of a patient with epidermodisplasia verruciformis carrying a novel EVER2 mutation with imiquimod. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(5):882-6.
8. DE OLIVEIRA W, NETO C, RIVITTI E. The lack of clinical effect of cimetidine in the treatment of epidermodisplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):6e.
9. MAJEWSKI S, JABLONSKA S. Do epidermodisplasia verruciformis human papillomaviruses contribute to malignant and benign epidermal proliferations? *Arch Dermatol.* 2002;138(5):649-54.
10. PARTRIDGE ME, PARISER RJ. Ocular and cutaneous squamous cell carcinoma in an African American man with epidermodisplasia verruciformis resulting in blindness and death. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5 Suppl):S262-4.
11. BASKAN EB, TUNALI S, ADIM SB, TURAN A, TOKER S. A case of epidermodisplasia verruciformis associated with squamous cell carcinoma and Bowen's disease: a therapeutic challenge. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(3):179-83.
12. VOHRA S, SHARMA NL, SHANKER V, MAHAJAN VK, JINDAL N. Autosomal dominant epidermodisplasia verruciformis: a clinicotherapeutic experience in two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(5):557-61.
13. CEILLEY RI, JORIZZO JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1 Suppl 1):S28-38.
14. ANADOLU R, OSKAY T, ERDEM C, BOYVAT A, TERZI E, GÜRGEY E. Treatment of epidermodisplasia verruciformis with a combination of acitretin and interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(2):296-9