

Epidermodisplasia Verruciforme. Opciones terapéuticas

YULY RUBÍ PEÑA ROMERO

Residente 4to año de dermatología, IDCP-DHBD. Santo Domingo, República Dominicana.

WAQAR MIR

Médico dermatólogo, IDCP-DHBD, Unidad Sur. Barahona, República Dominicana.

Correspondencia a: dra.rubipr@hotmail.com

Resumen. La epidermodisplasia verruciforme es una dermatosis poco frecuente, considerada como una genodermatosis de herencia autosómica recesiva, caracterizada por una susceptibilidad especial al virus del papiloma humano, entre los cuales se encuentran variedades con alto riesgo carcinogénico. Las lesiones por lo regular son diseminadas y crónicas, haciéndose resistentes a los diferentes tratamientos y con alto grado de recurrencia de las mismas. En este artículo se pondrán a la disposición los diversos métodos terapéuticos disponibles para esta entidad. **Palabras claves:** *Epidermodisplasia verruciforme, verrugas planas, virus del papiloma humano.*

Epidermodysplasia verruciformis. Treatment options

Abstract. Epidermodysplasia verruciformis is a rare dermatosis, considered an autosomal recessive genodermatosis characterized by a special susceptibility to human papillomavirus, among which are varieties with high carcinogenic risk. Lesions usually are scattered and chronic, becoming resistant to different treatments with a high degree of recurrence thereof. This article will be available to various therapeutic methods available for this entity. **Keywords:** *Epidermodysplasia verruciformis, flat warts, human papilloma virus.*

INTRODUCCIÓN

La epidermodisplasia verruciforme (EV) es una genodermatosis rara, descrita por primera vez por Lewandowski y Lutz en 1922, quienes la consideraron como una distrofia de origen névico, en las cuales se encontraba una degeneración vacuolar de células epidérmicas que posteriormente podrían degenerar hacia la malignidad.¹

Clinicamente podemos observar lesiones semejantes a verrugas planas y pitiriasis versicolor, éstas están relacionadas a algunos virus del papiloma humano (HPV) y cáncer de piel.^{2,3}

Hasta el momento no existe un tratamiento específico. Se hace mucho énfasis en la protección solar, y seguimiento en el tiempo para la detección de cualquier degeneración hacia la malignidad y hacer tratamiento oportuno. Entre los tratamientos más usados se mencionan los retinoides tanto sistémicos, tópicos e intralesionales.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Al ser la EV una enfermedad poco frecuente se tiene muy poca información sobre su prevalencia, a pesar de esto se ha podido establecer que no existe prevalencia racial ni geográfico, siendo menos agresiva en los negros africanos.⁵⁻⁷ Puede afectar a ambos sexos de igual manera, aunque algunos autores sostienen que es más frecuente en mujeres.^{6,8,9}

La enfermedad se manifiesta generalmente desde la infancia hasta los veinte años, siendo la edad más frecuente entre los cinco a ocho, comprendiendo un 70% de los casos.⁶ Las lesiones persisten a lo largo de la vida, siendo a partir de la tercera década cuando se empiezan a presentar las lesiones carcinomatosas.^{6,8}

En un estudio realizado por Rueda en Colombia con 14 pacientes, todos desarrollaron malignidad en algún momento de su vida, este autor considera que el 100% de los casos de epidermodisplasia verruciforme desarrollan lesiones cancerosas y de no presentarse se

trataría de casos dudosos o de pacientes muy jóvenes aun no malignizados.⁵

PATOGENIA

La EV puede presentarse en cualquier raza y sexo, encontrándose la mayor incidencia en la niñez.⁴ De los casos reportados 25% son familiares y tienen un patrón de herencia autosómico recesivo, pero la mayor parte de los casos pertenecen a mutaciones de novo. Algunas teorías refieren que existen algunas anomalías cromosómicas o del HLA que predisponen al desarrollo de EV, pero hasta el momento no han sido comprobados. Aparentemente, el polimorfismo del HLA clase II, en los alelos DR-DQ-DQB-0301, indica cierta tendencia a la enfermedad.¹⁰

Un papel importante en la patogenia de EV es la respuesta inmune, esto se hace notar en el caso de algunos pacientes inmunosuprimidos, especialmente posterior al trasplante de órganos o enfermos de VIH/SIDA que desarrollan un síndrome semejante a EV (EV-Like).^{4,11,12,13} La inmunidad afectada es la celular, existiendo una reducción de células T totales y células helper, además de una relación invertida de CD4/CD8. Mientras que la inmunidad humoral se encuentra conservada.

En la EV existe una inmunidad humoral selectiva por HPV específicos, entre los más comunes el HPV 5 y 8. Con alto potencial oncogénico, también se pueden encontrar otras como HPV 3, 14, 17, 20, 21, 25 y 47.^{14,15}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Clinicamente se van a presentar lesiones hipocrómicas en cara y cuello que con el tiempo evolucionan a pápulas, semejantes a verrugas planas de color rosado a pardusco de 2 a 6 milímetros de diámetro, superficie lisa, extendiéndose a dorso de manos, antebrazos, rodillas, piernas y dorso de pies.^{11,14,16}

Posteriormente pueden presentarse placas eritematosas y descamativas, hiperpigmentadas o hipopigmentadas, policíclicas, con bordes irregulares; suelen ser asintomáticas, semejantes a pitiriasis versicolor, con alta tendencia a transformación bowenoide o epitelomas espinocelulares.^{11, 14, 19, 20}

En la EV se encuentran tumores que van desde queratosis seborreicas, nevos melanocíticos, poroma crino, hidradenoma nodular de células claras, que constituyen lesiones benignas, y otras ya consideradas premalignas como las queratosis actínicas y enfermedad de Bowen hasta el desarrollo, en algunos casos, de lesiones malignas tales como carcinoma epidermoide, carcinoma de Bowen y carcinoma basocelular. En el caso de estos últimos su principal localización es en la frente, piel cabelluda, cara, y áreas expuestas a traumatismos y se presentan por lo regular hacia la cuarta y quinta década de la vida. Es de interés destacar que en el caso de carcinoma epidermoide desarrollado en lesiones de EV, presenta la característica de tener menor potencial metastásico que los que no se presentan concomitantemente con EV.^{14, 19, 21}

En raras ocasiones se presentan hallazgos extracutáneos, entre los que se encuentran: afecciones óseas (displasia epifisiaria de huesos largos y paladar ojival), oculares (cataratas juveniles y estrabismo), endocrinas (cretinismo), pulmonar (enfermedad quística congénita), y neoplasias (rabdiosarcomas, reticulosis ganglionar maligna, carcinoma metastásico parotídeo, linfoma de Burkitt, carcinoma hepatocelular y astrocitoma).^{1, 19}

El diagnóstico de la EV es fundamentalmente clínico; sin embargo se recomienda realizar estudios paraclínicos en los casos en que no se encuentren claras las características de lesiones concomitantes, o para determinar el tipo de HPV. Para ello tenemos disponible la histopatología, la microscopia electrónica, la tipificación viral mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la prueba de ELISA.¹⁹

En la histopatología de lesiones benignas se observa, como resultado de la infección por el HPV, hiperqueratosis y la existencia en el núcleo de una vacuola que se origina en el centro y que rechaza la cromatina hacia la membrana nuclear extendiéndose hasta los planos profundos de la capa espinosa, hallazgo que se resalta con la tinción de azul de metileno, pero siendo imposible determinar por este medio el tipo de HPV.^{16, 22}

La microscopia electrónica es un recurso valioso al momento en que la microscopia de luz no sea clara. Este estudio permite observar las inclusiones virales en la vacuola nuclear. Su principal indicación en la EV es en lesiones malignas, donde, más que las inclusiones virales, se observan grandes cantidades de cuerpos apoptóticos que pueden ayudar al diagnóstico.¹⁶

Al presentarse las lesiones de EV como lesiones verrucosas en áreas principalmente acrales se puede hacer diagnóstico diferencial con enfermedades tales como la acroqueratosis verruciforme, enfermedad de Darier, liquen plano, EV-Like. Otros diagnósticos a pensar son aquellos en los que se encuentra tendencia al desarrollo de neoplasias, como el xeroderma pigmentoso.^{1, 19}

Acroqueratosis verruciforme: En esta entidad, aunque se presenta de forma similar a la EV, no hay lesiones virales como las verrugas, ni concomitancia con carcinomas. Por otro lado, tiene un carácter hereditario autosómico dominante y la histopatología muestra papilomatosis, semejante a techos de iglesias, claramente diferentes de la EV.⁴

Enfermedad de Darier: las lesiones si bien parecidas a la EV, tienden a adoptar un patrón seborreico, hay afectación de uñas e histológicamente hay acantosis supra basal con vellosidades y disqueratosis.³

Liquen plano: se diferencia de la EV por lesiones características en mucosa oral, y por datos histológicos que demuestran hipergranulosis, acantosis en dientes de sierra, licuefacción de la basal y un infiltrado inflamatorio en banda.^{13, 15}

EV-Like: las manifestaciones son semejantes a la EV, pero no es de tipo hereditaria, más bien es adquirida por factores causantes de inmunosupresión tales como HIV, trasplantes renales, lepra lepromatosa, drogas inmunosupresoras y neoplasias linfoproliferativas.¹⁵

TRATAMIENTO

Actualmente no se conoce un tratamiento específico o efectivo para la EV, pero lo que sí está claro son las medidas generales, en lo que se tiene que hacer énfasis, como lo es la consejería genética, fotoprotección y el seguimiento de las lesiones para la adecuada identificación de lesiones premalignas y malignas haciéndose posible la implantación de un tratamiento médico o quirúrgico oportuno.²³

Fotoprotección

Se recomienda evitar el contacto directo con los rayos UV, puesto que la exposición constante tiende a aumentar las posibilidades de desarrollar malignidad; para esto es imprescindible el uso de ropa adecuada, protectores físicos tales como gorras, sombrillas, sombreros y otros, complementando con los filtros físicos, los cuales son sustancias inorgánicas e insolubles, teniendo como ventaja el hecho de que tienen un amplio espectro de protección y al no ser absorbidos tienen menor índice de reacciones fotosensibilizantes, por otro lado están los filtros químicos que actúan absorbiendo la radiación siendo su estructura la que determina su espectro de acción.^{17, 18}

Retinoides

Actúan a través de receptores nucleares, y reprimen la transcripción de HPV, el cual depende de la queratinización, pues evoluciona y sobrevive en los corneocitos, también tiene efectos antiproliferativos y antiangiogénicos. El uso de los retinoides sistémicos en la EV revela un aplanamiento de las lesiones similares a las verrugas planas y desaparición de las lesiones eritematoescamosas parecidas a la pitiriasis versicolor, suponiendo así que se reduzca la frecuencia de lesiones premalignas y malignas.^{19, 24} Con el uso de etretinato 1m/k/día asociado a la 1.25 dihidroxivitamina D3 y a un interferon alfa disminuyen las lesiones durante el tiempo administrados, pero persisten los signos de infección por HPV a nivel histopatológico, pudiendo ser la causa de que reaparezcan las lesiones al suspender su uso.

También se usan los retinoides tópicos, actuando estos sobre el índice de recambio celular epidérmico y en el proceso de queratinización, asumiéndose que actúa más bien sobre las queratosis actínicas concomitantes y no directamente sobre EV.

Retinoides tópicos en combinación con otros tratamientos tópicos

Isotretinoína (13-cis ácido retinoico) y calcitriol (1, 25-dihidroxivitamina D3) ó acitretin con interferón alfa 2^o. Tienen efectos antiproliferativos, inhibiendo concomitantemente la proliferación de células tumorales, inducen la apoptosis y diferenciación celular, modulan la angiogénesis y la inmunidad celular local.^{1, 19}

5-fluoracilo (5FU). Su uso se basa en su efecto sobre la proliferación celular. En la EV se utiliza para el tratamiento de las lesiones precancerosas, parte de la historia natural del padecimiento, tales como las queratosis actínicas y enfermedad de Bowen.¹⁵

Inmunoterapia

Aunque el uso de la inmunoterapia no ha sido de manera concluyente en las referencias consultadas, es una opción en el tratamiento de EV.

Interferón, factor de transferencia y levamisol. Son inmunomoduladores usados en lesiones primarias de EV, basándose en su efecto antiviral e inmunomodulador.^{19, 25} La cimetidina fue propuesta hace unos años como posible tratamiento para la EV por ser un antagonista H2 con propiedades inmunomoduladoras que aparentemente elimina las verrugas virales, pero hasta la fecha no hay pruebas que muestren su verdadera utilidad.^{26, 27} También se han utilizado inyecciones locales de interferón asociadas a crioterapia o dióxido de carbono, con recurrencias comunes.

Terapia fotodinámica

Ácido 5 aminolevulinico (5-ALA) ungüento, es un precursor de la porfirina endógena que penetra en el estrato córneo anormal después de la aplicación tópica e induce a la biosíntesis de concentraciones fotosensibilizantes de protoporfirina IX en las células. Se usa subsecuentemente con luz de onda 580 a 740nm destruye selectivamente las células sensibilizadas sin dañar el tejido celular adyacente, presentándose necrosis de las lesiones, con repitelización a las dos semanas, tres meses después ya han desaparecido las lesiones posinflamatorias con buenos resultados cosméticos, algo de interés es que a los tres meses no se encuentra infección viral a nivel histopatológico, sin embargo al año ya estaban presentes nuevamente, por lo que esta terapéutica debería realizarse anualmente.²⁸

Antivirales

Cidofovir. Por su predisposición a la infección por el virus del HPV se creía que este antiviral específico para el manejo del papiloma humano podría dar resultados en el tratamiento para la EV, sin embargo

resultado ser ineficaz, probablemente porque en este padecimiento las lesiones no dependen completamente del HPV, sino que juegan un papel importante otros factores tales como la radiación ultravioleta, que influyen en la evolución de las lesiones precancerosas y cancerosas concomitantes.²⁹

Tratamiento quirúrgico

Se orienta principalmente al tratamiento oportuno con resección quirúrgica de las lesiones malignas causadas por la EV.¹⁹ A este se adiciona el injerto de piel posterior a la extirpación de las lesiones malignas, esto debido al desarrollo de extensos carcinomas de piel; aun así podrían resultar insuficientes las zonas donadoras para cubrir los defectos quirúrgicos restantes, por lo que también en la actualidad contamos con los bancos para cultivo de tejidos. Los injertos de piel son una buena elección para cubrir los defectos dejados por la extirpación de las lesiones, esto porque se ha encontrado que los pacientes quedan libres de tumores 14 a 20 años después del injerto.³⁰

CONCLUSIÓN

El interrogatorio y el buen examen clínico es la clave para el diagnóstico de la EV, esto por presentar lesiones que podrían confundirse con otras enfermedades dermatológicas, obviando la buena educación sanitaria al paciente, por lo que de su diagnóstico temprano depende su buen tratamiento. Es importante recordar que es una genodermatosis en la que las lesiones persisten en el tiempo a pesar de los múltiples tratamientos tanto tópicos como sistémicos, pudiendo degenerar en carcinoma epidermoide, basocelular y otros, por lo que se hace imprescindible el seguimiento en el tiempo para la detección de dichas neoplasias y su resección temprana. También hay que hacer énfasis en la fotoprotección por el papel importante que ejercen los rayos UV en el desarrollo de lesiones en EV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis. En: Friedman RJ, editor. Cancer of the skin. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1991; pp: 101-13.
- Majewski S, Jablonska S, Orth G. Epidermodysplasia verruciformis. Clin Dermatol 1997; 15: 321-34.
- Harris A, Purdle K, Leigh I, et al. A novel human papillomavirus identified in epidermodysplasia verruciformis. Br J Dermatol 1997; 136:587-91.
- Barzegar C, Cassenot P, Bachelez H et al. Epidermodysplasia verruciformis-like eruption complicating human immunodeficiency virus infection. British Journal of Dermatology 1998; 139:122-127.
- Rueda LA. Epidermodysplasia verruciforme. Pien. 1986;1:163-71.
- Rueda LA. Epidermodysplasia verruciforme (Lewandowsky y Lutz, 1922). Rev Col Dermatol. 1999;7:180-7.
- Ponce olivera RM, Tirado A, Peniche J. Epidermodysplasia verruciforme. Rev Mex Dermatol. 2006;50:132-40.
- Marini M, Schroh R, Uribe A. Epidermodysplasia verruciforme. Rev Argent Dermatol. 1992;72:3-31.
- Naranjo sistes R, Gutierrez Salmero'n T, Garcia Mellado JV, Herrera Gutierrez M. Epidermodysplasia verruciforme. Actas dermosiflogr. 1986;77:243-51.
- Harwood C, Surenthem T, McGregor JM y col. Human papillomaviruses infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. J Med Virol 2000; 61:289-97.
- Mirini M, Remorino L, Gruber M et al. Epidermodysplasia verruciforme. Cinco casos clínicos y actualización del tema. Dermatología argentina 2000; 6:117-126.
- Lewis C, Robert C, Hockley A et al. Epidermodysplasia verruciformis associated with severe immunodeficiency, lymphoma, and disseminated molluscum contagiosum. J Am Acad Dermatol 1992; 27(3):448-450.
- Fitzpatrick T, Johnson R, Worff K. Atlas de Dermatología clínica. Colombia. Interamericana/McGraw-Hill 2000; 768-769.
- Noel J. Transformation of common Warts into squamous carcinoma on sun-exposed areas of immunosuppressed patient. Dermatology 1994; 189:308-11.
- Majewski S, Jablonska S. Human Papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol 1997; 36(5):659-85; quiz686-8.
- Rueda LA. Epidermodysplasia verruciforme. Un modelo para la investigación del cáncer viral humano. Dermatología Rev Mex 1981; 25(3):424-440.
- Strokes R, Diffey B. How well are sunscreen users protected? Photodermatol Photoimmunol Photomed 1997; 13:186-188.
- Wissing SA, Muller RH, solid lipid nanoparticles. A Novel Carrier for UVblockers. Pharmazie 2001; 56 (10):783-786.
- Jablonska S. Human papillomavirus: Chapter 213. En: Fitzpatrick T, editor. Dermatology in General Medicine. New York:McGraw Hill, 1995; pp:2621-7.
- Arenas R. Dermatología: Atlas, diagnóstico y tratamiento. México. Interamericana/McGraw-Hill 1987:535-538.
- Pfister H,ter Schegget J. Role of HPV in cutaneous premalignant and malignant tumors. Clin Dermatol 1997; 15:335-47.
- Lutzner M. The Human papillomaviruses. Arch Dermatol 1983; 119:631-5.
- (Jovanovic MA, Karadaglic D. Pathogenetic mechanisms in epidermodysplasia verruciformis. Arch Oncol 2000; 8:119-26.
- Kanerva LO, Johansson E, Niemi KM, Lauharanta J, Salo OP. Epidermodysplasia verruciformis. Clinical and light-and electron-microscopic observation during tretinate therapy. Arch Dermatol Res 1985; 278:157-60.
- Niimura M. Application of beta-interferon in virus-induced papillomas. J invest Dermatol 1990;95(6):149-151.
- MAcali G, Nasca MR, Dall'Oglia F, Musumeci ML. Cimetidine therapy for epidermodysplasia verruciformis. J Am Acad Dermatol 2003; 48(2): 9-10.
- De Oliveira WR, Neto CF, Rivitti EA. The lack of a clinical effect of cimetidine in the treatment of epidermodysplasia verruciformis. J Am Acad Dermatol 2004; 50:e 14.
- Karrer S, Abels C, Stolz W et al. Epidermodysplasia verruciformis treated with topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. British Journal of Dermatology 1999; 140:935-938.
- (Preiser W, Kapur N, Snoeck R, Groves RW, Brink NS. No apparent effect of cidofovir in epidermodysplasia verruciformis. J Clin Virol 2000; 16:55-7.
- Schoeller T, Wechseberger G, Otto A, Rainer C. Cultured sheet grafts in epidermodysplasia verruciformis. Lancet 1998; 352:1626-7.