

# Comunicación de un caso de Epidermodisplasia Verruciforme con Carcinomas Escamosos de Piel invasivos recurrentes en zona genital

## *One Case of Epidermodysplasia Verruciformis with recurrent invasive Squamous Cell Carcinoma of the Skin in the genital area*

María Lucila González Donna\*<sup>(1,2,3)</sup>; David Olivares Osuna\*<sup>(2,3)</sup>; María Luisa Cabañas León<sup>(1)</sup>; Arnaldo Vázquez Rivas<sup>(1)</sup>; Cinthia Gauna Colas<sup>(1)</sup>; Luis Benítez Ayala<sup>(1)</sup>.

1- Instituto Nacional del Cáncer (INCAN) - Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social - República del Paraguay.  
2- Centro para el Desarrollo de la Investigación Científica (CEDIC). 3- SITIO BioMedical Solutions S.S.

### INTRODUCCIÓN

La Epidermodisplasia Verruciforme (EV) es una genodermatosis poco frecuente, con 501 casos detectados en todo el mundo<sup>1</sup>. Su nosología ha sido discutida durante décadas. La EV es una enfermedad de componente genético transmisible pero que también puede presentarse de forma esporádica. Está íntimamente asociada a las infecciones provocadas por el Virus del Papiloma Humano (VPH). Muchos autores la consideran una enfermedad autosómica recesiva debido a la alta incidencia familiar, con más del 30% de la descendencia de un sólo caso afectada. El 75% de los individuos afectados por EV presentan mutaciones homocigóticas de inactivación de los genes EVER1 y EVER2<sup>2</sup>. La EV se caracteriza por la presencia de verrugas planas en la cara dorsal de manos y extremidades, lesiones similares a la pitiriasis versicolor y queratosis seborreicas en el tronco, todas estas lesiones de progresión lenta y con comienzo en la infancia. La transformación maligna de las lesiones se da en el 30% de los casos, siendo

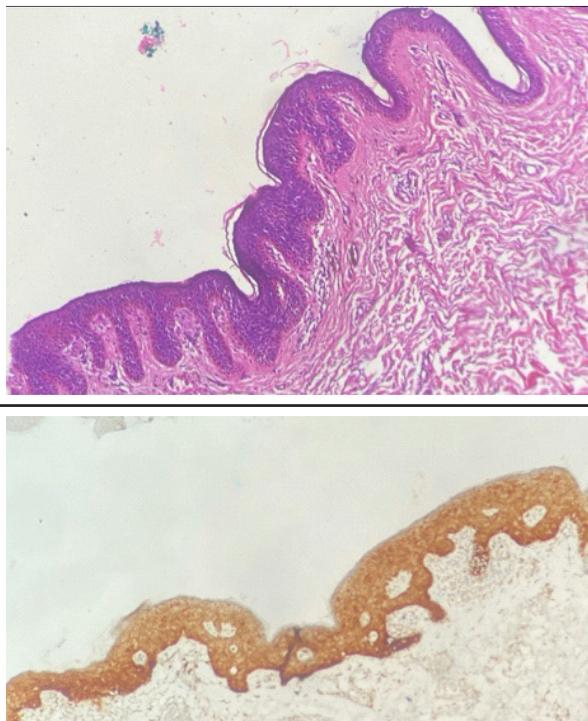
el Carcinoma Escamoso de Piel (CEP) la lesión característica de dicha transformación<sup>3</sup>. Se presenta a continuación el caso clínico de un paciente afectado por EV con múltiples, recurrentes e invasivos CEP en zona genital.

### CASO CLÍNICO

Varón de 53 años de edad que debuta con lesión sobreelevada dolorosa en dorso derecho de pene de 5x5cm, cuya biopsia incisional confirma un carcinoma escamoso. Se realiza una postectomía ampliada más reconstrucción con colgajo escrotal cuyo análisis anatomopatológico concluye con el diagnóstico de Carcinoma Escamoso Ulcerado. No se observa invasión vascular ni perineural, márgenes libres. A los 6 meses de esta intervención el paciente presenta nueva lesión en cicatriz de colgajo más tumoración inguinal derecha (Figura 1.A) por lo que es reintervenido con un toilette quirúrgico inguinal derecho más orquectomía derecha cuya evaluación anatomopatológica confirma una recaída de carcinoma esca-

moso. A los 6 meses de esta segunda intervención el paciente vuelve a presentar una lesión sobre cicatriz de colgajo en pene y en región inguinal derecha (Figura 1.B.). Durante exploración física se detectan múltiples lesiones de piel en espalda, codo izquierdo (Figura 1.C.), ambos brazos, dorso de ambas manos, ambas rodillas y tobillos, que el paciente refiere tener desde la adolescencia. Se distinguen: lesión verrugosa vegetante en dorso de mano derecha visualmente similares a la lesión en pene, placas blanquecinas sobreelveadas y máculas pitiriásicas.

**Figura 1: A) Presentación Clínica de la lesión tras la primera cirugía y B) de la recaída tras toilette quirúrgico. C) Lesiones cutáneas características de EV en codo derecho.**



Se procede a biopsia cutánea para evaluación anatomopatológica de las siguientes lesiones: En lesión de hombro izquierdo (Figura 2.A.) se reporta epidermis con sectores de acantosis leve y otros de aplanamiento de las crestas interpapilares e hiperqueratosis. En las áreas de acantosis se observan focalmente queratinocitos aumentados de tamaño con citoplasmas amplios azul pálido y áreas de desorden citoarquitectural y atipia moderada. En la dermis superficial se observan numerosos melanofagos dispersos. Se observa aumento de la pigmentación de los

queratocitos basales. En la lesión en codo izquierdo se reporta epidermis con acantosis de las crestas interpapilares, hipergranulosis e hiperqueratosis. Se observan en los estratos espinosos y gránulo, numerosos queratinocitos aumentados de tamaño con citoplasmas amplios de coloración azul pálido y núcleos vesiculosos, en la dermis se observa escaso infiltrado linfocitario perivascular. Debido a la importancia del HPV en esta patología se recurre a la tinción inmunohistoquímica (IHQ) con el anticuerpo Anti-p16 en las lesiones cutáneas, presentando la lesión en hombro izquierdo marcada positividad nuclear y citoplasmática (Figura 2.B.) en todos los estratos de la epidermis de forma continua y difusa, y siendo negativa la lesión en codo izquierdo.

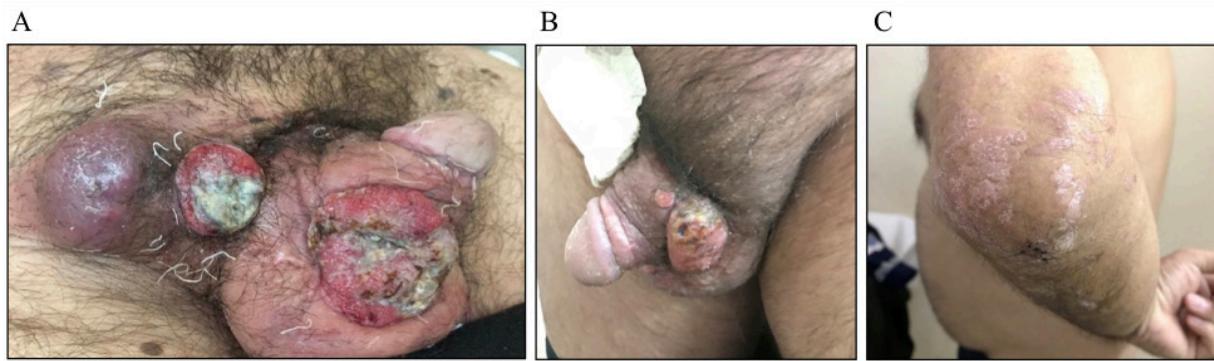
Teniendo en cuenta los hallazgos histo-patológicos y la presentación clínica del caso se confirma el diagnóstico de EV.

Ante diagnóstico de CEP infiltrante localmente avanzado con metastasis ganglionares inguinales y tras Tomografía Axial Computerizada (TAC) de pelvis (Figura 3.A.), se programa tratamiento quimioterápico de primera línea con Cisplatino más 5-Fluoracilo, recibiendo dos ciclos y constatándose progresión clínica locorregional de la enfermedad. Se indica tratamiento de segunda línea con esquema Carboplatino más Paclitaxel, evidenciándose progresión clínica e imagenológica al culminar el sexto ciclo (figura 3.B). Al examen físico llama la atención una notable respuesta en las lesiones de dorso de manos con respuesta parcial mayor al 50% en el caso de la mano derecha y desaparición de la lesión en mano izquierda (Figura 3.C-D) y cambios en las características de las lesiones cutáneas en resto del cuerpo. Tras esta evaluación el paciente es derivado a los servicios de salud de su lugar de residencia para cuidados paliativos, falleciendo 3 meses después.

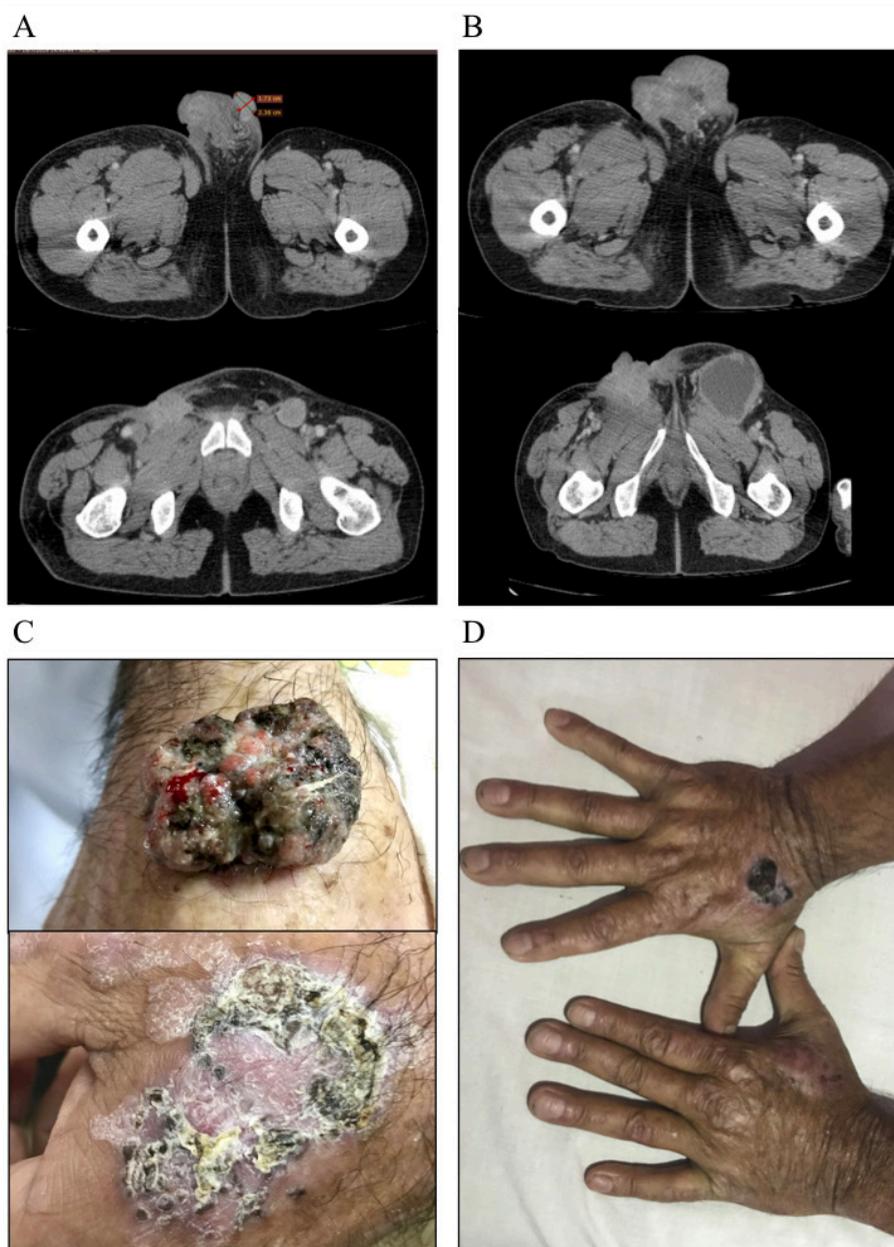
## DISCUSIÓN

El presente caso se suma a los pocos anteriormente descritos y publicados en distintas regiones del mundo, en los que se reporta la presencia de múltiples CEP en pacientes de EV, destacando la heterogeneidad en la presentación clínica de la en-

**Figura 2:** A) Tinción Hematoxilina-Eosina y B) tinción inmunohistoquímica de p16 en lesiones en hombro izquierdo (200x).



**Figura 3:** TAC pélvico A) al inicio de quimioterapia y B) tras progresión de última opción terapéutica. Lesiones en ambas manos C) al inicio de quimioterapia y D) tras última opción terapéutica.



fermedad y su manejo clínico. En este sentido destacan 3 fenómenos observados en este caso, de especial interés y relevancia en opinión de los autores.

Primero, el hallazgo de CEP en zonas no expuestas al sol, como la zona genital, es un fenómeno pobremente descrito previamente en la literatura<sup>4</sup>, siendo la exposición a los rayos ultravioletas un cofactor desencadenante de malignidad en las lesiones cutáneas asociadas a EV. En opinión de los autores este fenómeno abre la posibilidad de la existencia de otros cofactores esenciales aún no identificados para la transformación maligna de las lesiones cutáneas y posterior carcinogénesis, tales como antecedentes de tabaquismo, lesiones o enfermedades pre-existentes en zona genital, predisposición genética, entre otros potenciales factores ampliamente descritos en otros procesos fisio-patológicos similares. Este fenómeno contribuyó de forma sustancial en el retraso del diagnóstico de CEP asociados a EV en este paciente, siendo inicialmente considerado como un Carcinoma Escamoso de Pene. Segundo, la reaparición reiterada y en lapsos de tiempo cortos de lesiones malignas en cicatriz quirúrgica con un comportamiento marcadamente agresivo e invasivo. Tercero, el llamativo retroceso experimentado por las lesiones en dorso de ambas manos y resto del cuerpo tras el último ciclo de Carboplatino más Paclitaxel, a pesar

de una marcada y evidente progresión de las lesiones en región inguinal, lo que en opinión de los autores podría sugerir heterogeneidad en las características biológicas y moleculares de las distintas lesiones que estaría provocando las diferencias de respuesta ante el mismo tratamiento.

La ausencia de estudios multidisciplinarios amplios que aborden los CEP en EV desde sus aspectos clínico-patológicos hasta los biológicos y genéticos, hace que se desconozcan los motivos que subyacen en los fenómenos clínicos relatados anteriormente. En opinión de los autores, el presente caso también evidencia la escasez de recursos disponibles para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, especialmente en países en vías de desarrollo, no pudiendo ser realizados estudios genéticos para la identificación de mutaciones en los genes EVER1/2 ni en el paciente ni en sus familiares, ni confirmados la presencia de subtipos de HPV por técnicas moleculares. Además de ser uno de los pocos casos descritos en todo el mundo, éste es también uno de los escasos precedentes de EV en los países de la región, lo que en opinión de los autores destaca la necesidad de dedicar esfuerzos conjuntos en investigación y en el diseño e implementación de guías de manejo clínico en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Imahorn E, Yüksel Z, Spoerri I, y cols. Novel TMC8 splice site mutation in epidermodysplasia verruciformis and review of HPV infections in patients with the disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(10):1722-1726.
2. Orth G. Genetics of epidermodysplasia verruciformis: Insights into host defense against papillomaviruses. *Semin Immunol*. 2006; 18(6):362-374.
3. Majewski S, Jabłońska S, Orth G. Epidermodysplasia verruciformis. Immunological and nonimmunological surveillance mechanisms: role in tumor progression. *Clin Dermatol*. 1997; 15(3):321-334.
4. Ansarin H, Tajziehchi L, Shaianfar N. A case of epidermodysplasia verruciformis with squamous cell carcinomas on non-sun-exposed areas of skin. *Arch Iran Med*. 2007; 10(2):261-263.