

RESUMENES DE LA LITERATURA

Carlos Escobar R.

EFFECTOS CITOPATICOS ESPECIFICOS DE LOS VIRUS PAPILOMA HUMANOS EN LA EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME.

Rueda Plata, Luis Alfredo

Centro Dermatológico "Federico Lleras Acosta", Universidad Javeriana, Santafé de Bogotá.

(En: *Dermatology, Progress & Perspectives. The Proceedings of the 18th World Congress of Dermatology.* Burgdorf W.H.C. and Katz S.I. Editors, The Parthenon Publishing Group, Casterton, 1993, pp 226-229)

(Traducción texto completo).

Hace justamente 20 años, en el XIV Congreso Internacional de Dermatología en Venecia (1972)¹, presentamos la hipótesis de que diferentes tumores causados por virus papova humanos (VPH) podían ser causados por diferentes clases de virus. En otras publicaciones^{2,3} postulamos que si los virus papiloma humanos encontrados en diferentes verrugas de piel y mucosas eran morfológicamente idénticos, ellos deberían ser bioquímica y antigénicamente diferentes. Propusimos la epidermodisplasia verruciforme (EV) como un modelo para el estudio del cáncer viral humano^{3,4}. Después de 1977 varios virólogos⁵⁻⁸ demostraron la validez de esta tesis y tipificaron más de 60 VPH.

Ahora revisaré los aspectos más importantes de los efectos citopáticos específicos de los diferentes tipos de VPH en la epidermodisplasia verruciforme, que permiten una fácil diferenciación histopatológica y ultraestructural de la verruga plana² y otros tipos de verrugas³, basado en un estudio sobre 14 pacientes, 13 de los cuales aparecieron en cuatro familias. Todos los siete adultos tenían neoplasias, así como los otros tres pacientes en edades entre 19-21 años. Se realizaron estudios virológicos en 11 casos encontrándose VPH de tipos 5, 8, 17, 20, 24 y 36, algunos de ellos no reportados previamente^{9,10}.

Clínicamente, la EV comienza en la infancia con unas lesiones blanquecinas, pitiriasiformes de la cara^{11,12}, algunas de las cuales evolucionan a pápulas hipocrómicas. Hay una erupción progresiva de elementos de tipo verruga plana, lo mismo que múltiples máculas descamativas, eritematosas, hipocrómicas o pigmentadas, similares a la pitiriasis versicolor, comprometiendo particularmente el tronco y la frente, la mayoría de las cuales evolucionan hacia carcinomas.

Ocasionalmente, los niños de enfermos de EV¹¹ tienen lesiones profusas pero transitorias de EV; encontramos VPH tipo 5 en los raspados de piel de dichos enfermos. Esto confirma el hallazgo de que la EV es transmitida en forma recesiva, pero puede manifestarse como una infección sin enfermedad, como una infección con lesiones transitorias o infección con enfermedad, probablemente dependiendo del estado inmunológico del paciente.

Algunas veces la EV se asocia con retardo mental, como sucedió en 2 de nuestros casos; uno de estos pacientes tenía una historia de consanguinidad entre los padres y de dos hermanos con EV, pero sin retardo mental.

HISTOPATOLOGIA

Como resultado del efecto citopatogénico de la replicación viral en las células permisivas de la EV, todas las lesiones benignas tienen un patrón histopatológico similar. En las lesiones del tipo "verruga plana" observamos acantosis y nidos de células grandes y claras, con membranas citoplasmáticas gruesas sin puentes intercelulares visibles. Los núcleos tienen una vacuola de localización central, característica también observada en las células de las capas inferiores del estrato espinoso, las cuales no tienen alteraciones citoplasmáticas¹³⁻¹⁶. Esta vacuola intranuclear, patognomónica de EV, es una de las características más importantes en la diferenciación histológica entre la EV y la verruga plana.

En los cortes semifinos, la vacuola es más visible y algunas células muestran varios pequeños cuerpos de inclusión, descritos por nosotros por primera vez y bastante diferentes de los cuerpos de inclusión de Lipschütz propios de otros tipos de verruga.

Los estudios ultraestructurales^{2,3,13-16}, muestran que las vacuolas intranucleares corresponden a una zona central clara de un material filamentosos que comienza en la vecindad de los nucléolos, en células del estrato de Malpighi, en el cual no se forman partículas virales. Esto sucede solamente cuando las células alcanzan la capa granulosa y se pueden ver islas agrupadas de virus icosaédricos, que corresponden a los cuerpos de inclusión vistos en los cortes semifinos. El citoplasma de las células de la EV es grande y contiene un material filamentosos, con una obvia cualidad degenerativa. Los tonofilamentos son escasos o ausentes y los gránulos de queratohialina prominentes.

Las lesiones descamativas, eritematosas, pigmentadas o hipocrómicas, no poseen acantosis. Las células EV tienen una disposición de "banda" amplia debajo de la capa córnea y las vacuolas intranucleares son claramente visibles, algunas veces con inclusiones virales. Mediante la hibridización *in situ* se puede demostrar el genoma del VPH.

Estos efectos citopatogénicos en las células permisivas de la EV son característicos y patognomónicos de la enfermedad. Difieren de aquellos vistos en otros tipos de verruga^{2,3}.

En las verrugas planas las células no forman nidos, muestran vacuolización del citoplasma perinuclear vacuolado y sus núcleos no tienen vacuolización. Los estudios ultraestructurales muestran que raramente se encuentran partículas virales en los núcleos de las células claras en la verruga plana. En las verrugas plantares varias partículas pueden ser observadas en el núcleo, sin relación con ningún viruplasma, pero en la vecindad de las grandes inclusiones osmiofílicas, probablemente corresponden a aquellas de Sangiorgi y Strauss. En las verrugas vulgares, las partículas virales son más difíciles de encontrar y el núcleo puede tener cuerpos osmiofílicos similares, pero más pequeños que aquellos de las verrugas plantares. No se pueden ver los viruplasmas. En el condiloma acuminado, raras veces se pueden ver las partículas virales. Se encuentran esparcidas, localizadas en o cerca al núcleo y hay una rara tendencia a formar cristales. Los carcinomas bowenoides intraepidérmicos pueden tener células tipo EV. Las partículas virales raramente se encuentran y sólo en tres lesiones fueron halladas en nuestros pacientes³. Estaban localizadas en la capa córnea, frecuentemente en formas elongadas.

Todos los carcinomas relacionados con la EV, tales como los intraepidérmicos, invasivos o vegetantes, son escamocelulares que tienen en común una grotesca histología bowenoides con marcadas anisocitosis y anisocromasia, con núcleos gigantes y amontonamientos de células multinucleadas.

Una característica constante es la paraqueratosis con perlas córneas paraqueratóticas. Frecuentemente se ven células atípicas enormes, disqueratóticas^{3, 15, 16}. El examen ultraestructural no muestra partículas virales pero es posible encontrar enormes células EV, con núcleos vacuolados o vesiculosos espumosos, en los cuales con hibridización *in situ*, es posible demostrar la presencia del DNA de VHP.

Los genomas de VHP se han encontrado en estos carcinomas como moléculas extracromosómicas, en contraste con su localización en el carcinoma de cérvix uterino^{17, 18}. Esto puede explicar la presencia de las células anaplásicas enormes, como una expresión del efecto citopático específico del VHP, el cual también podría ocurrir en carcinomas. Además, muchas células vacuoladas, sin puentes intercelulares visibles, agrupadas en forma neta, son características de los carcinomas de la EV. Todos estos hechos son importantes para diferenciar histológicamente los carcinomas de la EV de los carcinomas escamocelulares de otro origen. Los carcinomas espinocelulares pigmentados, clínicamente parecidos a queratosis seborreicas gigantes, los epitelomas basocelulares pigmentados y los melanomas malignos son vistos frecuentemente en nuestros pacientes. Carcinomas pigmentados de la EV³ también muestran una histología bowenoides y perlas córneas paraqueratóticas. La melanina es producida por melanocitos normales dentro del parénquima neoplásico con liberación de la melanina al estroma en donde se pueden ver numerosos melanóforos.

El cáncer sucede más frecuentemente en las áreas expuestas al sol. Por ello se cree que la radiación ultravioleta actúa como un cofactor en el desarrollo de los carcinomas. Sin embargo, hemos visto la enfermedad de Bowen y los carcinomas espinocelulares comprometiendo áreas no expuestas, tales como la glútea y el escroto. Tales casos sugieren que pueden existir otros cofactores implicados en la transformación maligna, o que los virus oncogénicos VPH solos pueden inducir neoplasia.

Es sabido que los defectos inmunológicos de la EV son específicos para diferentes tipos de VHP. Los pacientes de EV pueden tener verrugas vulgares con regresión espontánea o con su curación permanente luego de su excisión.

En los afectos de EV hemos visto profusas queratosis seborreicas y algunos tumores de anexos¹⁹, tales como poroma ecrino, hidradenomas nodulares y siringofibroadenomas ecrinos, algunas lesiones con células EV en la vecindad del parénquima tumoral. El papel de los VHP en la inducción de tales tumores es desconocido.

La epidermodisplasia verruciforme puede ser definida como una enfermedad cutánea precancerosa, en la cual diferentes tipos de lesiones persistentes y generalizadas son inducidas por varios virus VHP, relacionados con base en defectos inmunológicos específicos, que están genéticamente determinados. Algunas lesiones, particularmente aquellas de áreas expuestas al sol, evolucionan hacia queratosis bowenoides o carcinomas escamocelulares invasivos. La tendencia a desarrollar una malignidad es probablemente del 100% y los pacientes sin cáncer son jóvenes o representan errores diagnósticos^{20, 21}. Este curso, si es real, confirma el papel oncogénico específico de los tipos 5,8 y probablemente 17 y 20 de los VHP.

BIBLIOGRAFIA

- Rueda LA, Rodríguez G. Virogenesis in epidermodysplasia verruciformis. Symposium on skin carcinogenesis. XIV International Congress of Dermatology, Venice, Italy, 1972.
- Rueda LA, Rodríguez G. Comparación de la virogenesis en la epidermodisplasia verruciforme y en la verrugas planas. *Med Cutan*. 1972; 6: 451-458.
- Rueda LA, Rodríguez G. Verrugas humanas por virus papova. Correlación Clínica, histológica y ultraestructural. *Med Cutan Iber Lat Am*. 1976; 2: 113-136.
- Rodríguez G, Rueda LA. Morfogénesis viral en la epidermodisplasia verruciforme. *Rev Microsc Electr*. 1972; 1: 100.
- Gissman L, Pfister H, Zur Hausen H. Human papilloma viruses (HPV): characterization of four different isolates. *Virology* 1977; 76: 569-580.
- Orth G, Favre M, Croissant O. Characterization of a new type of human papillomavirus that causes skin warts. *J Virol*. 1977; 24: 108-120.
- Pass F, Reising M, Shoh KV, Eisinger M, Orth G. Identification of an immunologically distinct papillomavirus from lesions of epidermodysplasia verruciformis. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59: 1107-1112.
- Orth G, Jablonska S, Favre M, Croissant O, Jarzabek CH, Rzeska G. Characterization of two types of human papillomaviruses in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978; 75: 1537-1541.
- Favre M, Kremsdorff D, Jablonska S, Obalek S, Lutzner MA, Blanchet-Bardon C, Rueda LA, Van Voorst PC, Orth G. More and more human papillomaviruses (HPVs) associated with epidermodysplasia verruciformis (EV). *Embo Workshop on Papillomaviruses*, 1983; p. 55. Örenäs, Sweden.
- Kremsdorff D, Fabre M, Jablonska S, Obalek S, Van Voorst PC, Orth G. Human papillomaviruses (HPVs) associated with epidermodysplasia verruciformis. III. Molecular cloning and biochemical characterization of the genome of nine newly recognized HPV types. (HPV 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23 and 24). *J Virol*. 1984; 52: 1013-1018.
- Rueda LA. Epidermodysplasia verruciforme. Un modelo para la investigación del cáncer viral humano. *Dermatol Rev Mex*. 1981; 25: 424-440.
- Rueda LA. Epidermodysplasia verruciforme. *Piel*, 1986; 1: 163-171.
- Rueda LA, Londono F. Epidermodysplasia verruciforme de Lewandowsky y Lutz. *Actas VI Congr Iber Lat Am Dermatol*. 1967; 927-933. (Barcelona: Ed. Científico Médica).
- Rueda LA, Rodríguez G. Epidermodysplasia verruciforme de Lewandowsky y Lutz. *Memoria VII Congr Iber Lat Am Dermatol*. 1971; 1164-1176. (Caracas Ed. Sintesis Dosmil).
- Rueda LA, Rodríguez G. Histopathology and ultrastructure of epidermodysplasia verruciformis. In *Proceedings of XVIth International Congress of Dermatology*. 1983; 617-620. (Tokyo: University of Tokyo Press).

16. Rueda LA, Rodríguez G. Histopatología and ultrastructure of epidermodysplasia verruciformis. In Proceedings of International Workshop of Investigative Dermatology, 1982; 170. (Kyoto, Japan: Ed. Daikenshoseki Co.).
17. Orth G, Favre N, Breitburd F, Croissant O, Jablonska S, Obalek S, Jazabek Chorzelka M, Rzeza G. Epidermodysplasia verruciformis: a model for the role of papillomaviruses in human cancer. Cold Spring Harbor Cell Proliferation Conference, 1980; 7: 259-282.
18. Ostrow RS, Bender M, Nimura M, Seki T, Kawashima M, Pass F, Faras AJ. Human papillomavirus DNA in cutaneous primary and metastasized squamous cell carcinomas

from patients with epidermodysplasia verruciformis. Proc Natl Acad Sci, USA, 1982; 79: 1634-1638.
19. Rueda LA. Epidermodysplasia verruciforme con tumores epidérmicos y anevriales. V Reunión Internacional Dermatology, 1978; 11 (Barcelona: Ed. Talleres Gráficos I.&E).
20. Rueda LA. Tumores por virus HPV. Clasificación. Univ Med, 1984; 26: 97-104.
21. Rueda LA. Carcinogénesis por papilomavirus. Mem VIII Congr Bolív Dermatol, 1988; 163-166. Bogotá.

NOTICIAS

XX CONGRESO COLOMBIANO DE DERMATOLOGIA

1. CONFERENCISTAS INVITADOS. Todos los conferencistas han confirmado su asistencia, y además algunos de ellos nos han suministrado su itinerario para asistir al congreso.
2. PROGRAMA DEL CONGRESO. Actualmente estamos a la expectativa para recibir la inscripción de los minicasos, posters y videos dermatológicos. Recomendamos que los envíos sean realizados oportunamente para incluirlos en el programa.
3. PARTICIPACION DE LOS LABORATORIOS FARMACEUTICOS. La Sociedad Colombiana de Dermatología agradece la importante colaboración de las firmas farmacéuticas en el evento que tendremos, la cual ha sido realmente excepcional.
4. PRE-PROGRAMA. Está listo para su distribución en una elegante impresión que esperamos sea del agrado de nuestros colegas. El programa definitivo será impreso más adelante, cuando tengamos el material completo de las presentaciones en el congreso.
5. SOLICITUDES DE ASPIRANTES A MIEMBROS DE LA SOCIEDAD COLOMBIANA DE DERMATOLOGIA. Se ha recibido un número apreciable de solicitudes, que están en estudio. Recomendamos a los socios difundir la importancia de la afiliación de aquellos dermatólogos que califican y aún no han enviado su solicitud de afiliación.
6. TALLER DE EDUCACION DERMATOLOGICA. Se ha seleccionado un número limitado de docentes que representen las escuelas dermatológicas. Hemos tratado de dar la representación apropiada para cada escuela de pre y post grado, pero es imposible invitarlos a todos por limitaciones de presupuesto.
7. SALON DE POSTERS Y VIDEOS. Recordamos que estas modalidades son de enorme importancia educativa, donde el dermatólogo tiene la oportunidad de ilustrar su trabajo clínico,

con la posibilidad de obtener premios para asistir a congresos internacionales.

MINICASOS. Esta sesión dará la oportunidad a los colegas dermatólogos de presentar los pacientes más interesantes de los últimos dos años.

8. CONSEJO NACIONAL DE TARIFAS. La Sociedad Colombiana de Dermatología ha constituido el Consejo Nacional de Tarifas integrado por cinco miembros directivos de las filiales dermatológicas que han actualizado su agremiación, para estudiar las tarifas de la medicina prepagada e institucional. Sería muy interesante comunicar toda inquietud al Comité que preside la Dra. Mercedes Flórez, y que está integrado por los Drs. Manuel Velásquez (Antioquia), Jairo Mesa (eje cafetero), Antonio Jaller (Atlántico), Adriana Arrunátegui (Valle), Juan Guillermo Chalela (Bogotá).

9. FILIALES DERMATOLOGICAS. La Sociedad Colombiana de Dermatología recomienda, muy especialmente, la constitución de las filiales dermatológicas en aquellos lugares del país donde todavía no se han agrupado los especialistas para constituirlos. Su presencia dentro de la Sociedad Colombiana de Dermatología es de extrema importancia, en estos momentos en que la medicina de nuestro país está cambiando, a raíz de las nuevas leyes y normas del ejercicio profesional. Estas filiales se deben constituir con el modelo de la nueva reforma de estatutos de la Academia de Dermatología, pero solamente se podrán legalizar en el momento en que la nueva Academia sea aprobada por la asamblea general en el congreso.

Sólo nos resta informarles que continuaremos enviando comunicaciones adicionales en los próximos meses, para que el XX Congreso de la SCD llene las expectativas de todos los asociados.

Informes y Correspondencia
Rafael Falabella F.
Carrea 38A No. 54-108 Cali, Colombia
Teléfono: 235 58 35 65 Fax: 235 58 57 83