

Epidermodisplasia verruciforme adquirida en una paciente trasplantada renal. Caso clínico y revisión de la literatura

Vicente Orellana-Westermeyer^{1,a*}, Claudia Quiroz Palominos^{2,a}, Laura Carreño Toro^{3,a}.

Acquired Epidermodysplasia Verruciformis in a Renal Transplant Patient: Case Report and Literature Review

RESUMEN

La epidermodisplasia verruciforme adquirida es una condición poco frecuente, secundaria a un estado de inmunosupresión adquirida caracterizada por una susceptibilidad a la infección por virus papiloma humano del género beta, lo que conlleva un mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel no melanoma. Reportamos el caso de una mujer de 39 años receptora de trasplante renal, en tratamiento con prednisona y tacrolimus, que posterior a inicio de terapia inmunosupresora desarrolló un cuadro caracterizado por pápulas y placas verrucosas en región inguinal. Se realizó biopsia de piel que resultó concordante con epidermodisplasia verruciforme, por lo que se decide ajustar terapia inmunosupresora a everolimus con lo cual se logró disminución de las lesiones. Existen solo otros 13 casos de epidermodisplasia verruciforme adquirida en pacientes receptores de trasplante renal, a nuestro conocimiento este es el primer caso reportado en Chile.

Palabras clave: Epidermodisplasia Verruciforme; Trasplante de Riñón; Virus del Papiloma Humano.

ABSTRACT

Acquired epidermodysplasia verruciformis is a rare condition, secondary to a state of acquired immunosuppression and is characterized by a susceptibility to infection by human papillomavirus of the beta genus, which carries an increased risk of developing non-melanoma skin cancer. We report the case of a 39-year-old woman receiving a

¹Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aMD.

*Correspondencia:

Vicente Orellana-Westermeyer /
vicente.orellana@ug.uchile.cl
Dirección Dr. Carlos Lorca Tobar 999,
Independencia, Santiago, Chile.

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Recibido: 27 de marzo de 2024.

Aceptado: 04 de junio de 2024.

kidney transplant, treated with prednisone and tacrolimus, who after starting immunosuppressive therapy developed papules and warty plaques in the inguinal region. A skin biopsy was performed that was consistent with epidermodysplasia verruciformis, so it was decided to adjust immunosuppressive therapy to everolimus, which achieved a reduction in lesions. There are only 13 other cases of acquired epidermodysplasia verruciformis in kidney transplant recipients; to our knowledge this is the first case reported in Chile.

Keywords: *Epidermodysplasia Verruciformis; Human Papillomavirus Viruses; Kidney Transplantation.*

La epidermodisplasia verruciforme (EV) es una genodermatosis poco frecuente, caracterizada por una mayor susceptibilidad a la infección persistente por virus del papiloma humano (VPH) del género beta. Clínicamente se manifiesta como pápulas planas verrucosas o máculas descamativas, con el potencial de transformarse en un cáncer de piel no melanoma (CPNM), particularmente carcinoma de células escamosas. La epidermodisplasia verruciforme adquirida (EVA) corresponde a un cuadro clínico e histológicamente similar a la EV, que ocurre en personas con inmunodeficiencia celular adquirida, siendo la mayoría de los casos reportados asociados a terapia inmunosupresora en receptores de trasplante de órgano sólido o con infección por VIH^{1,2,3}.

Caso clínico

Mujer de 39 años, con antecedente de nefropatía por IgA que requirió trasplante renal el año 2014. Posteriormente, se mantuvo en terapia inmunosupresora con prednisona 5 mg/día vía oral, tacrolimus 5 mg cada 12 horas vía oral y ácido micofenólico 360 mg cada 12 horas vía oral. El 2019 inició un cuadro caracterizado por pápulas y placas verrucosas en pliegue inguinal, que se extendieron a región perianal, abdominal y manos (Figura 1). Inicialmente, se interpretó como verrugas planas, iniciando manejo con Imiquimod 5% tópico, sin respuesta, y posteriormente inmunización con vacuna contra VPH (Gardasyl 9) con respuesta parcial. Se realizó estudio histopatológico de lesiones inguinales, que mostró leve acantosis con hipergranulosis, queratinocitos con

citoplasma grande, coloración gris azulada con halos claros perinucleares (Figura 2). Así se realizó el diagnóstico de epidermodisplasia verruciforme adquirida se inició ácido retinoico 0.1% vía tópica, y se ajustó terapia inmunosupresora a everolimus 0.75 mg cada 12 horas vía oral, lo que resultó en una marcada disminución de las lesiones. Se propuso iniciar tratamiento con acitretin para manejo de lesiones residuales, pero debido que la paciente se embarazó durante el seguimiento, se pospuso el inicio de esta terapia. Respecto al trasplante renal, el desarrollo de la EVA no se asoció a cambios en la funcionalidad renal. Actualmente se encuentra en seguimiento periódicos por equipo de dermatología y nefrología.

La paciente entregó su consentimiento informado de manera voluntaria para la publicación de este caso clínico.



Figura 1: En pliegue inguinal se observan pápulas planas eritematosas e hiperqueratósicas, con tendencia a confluencia.

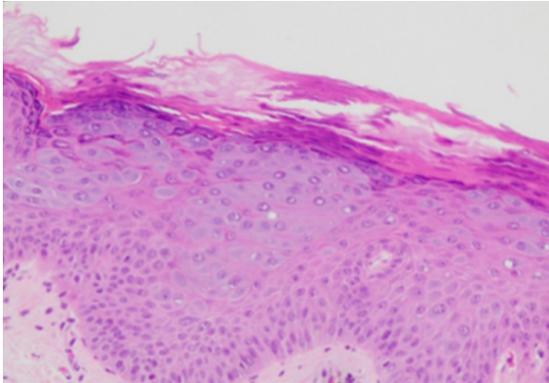


Figura 2: (Tinción hematoxilina eosina, 40x). Leve acantosis con hipergranulosis, queratinocitos con citoplasma grande, coloración gris azulada con halos claros perinucleares.

Discusión

La EV es una genodermatosis, descrita en 1922 por Lewandowsky y Lutz, caracterizada por una mayor susceptibilidad a la infección por VPH del grupo beta, siendo los genotipos más frecuentemente asociados el 5 y 8^{1,2,3}.

La EV de origen genético se divide en una variante clásica y otra no clásica. La variante clásica se ha asociado a herencia autosómica recesiva, con mutaciones en los genes EVER1/TMC6 y EVER2/TMC8, involucrados en la inmunidad celular contra VPH. La variante no clásica se asocia a alteraciones recientemente descritas en los genes RHOH, MST-1, CORO1A, GATA2 y ECM1⁴.

Clínicamente la EV se manifiesta con maculas planas descamativas similares a la pitiriasis versicolor, o pápulas planas semejantes a verrugas planas. Estas lesiones pueden evolucionar a CPNM en un 30-70% de los individuos². Aunque el rol oncogénico de los VPH en esta condición no está bien definido, se cree que actuarían en las fases iniciales de la carcinogénesis facilitando la acumulación de mutaciones en el DNA inducidas por la luz ultravioleta³. Dentro de los genotipos asociados, el VPH 5 y 8 se identifican hasta en un 90% de los CPNM en pacientes con EV⁵.

El diagnóstico requiere la correlación clínica, anatomopatológica y tipificación viral mediante PCR o ELISA. El estudio histológico de las lesiones muestra acantosis e hiperqueratosis leve a moderada, siendo característica la presencia de queratinocitos de citoplasma pálido y basófilo, con núcleo picnótico y halos claros perinucleares^{2,6}.

La EVA fue por primera vez propuesta como una categoría específica el año 2009, y corresponde a un síndrome similar a la EV que se desarrolla en pacientes con inmunosupresión secundaria. Se clasifica como asociada a infección por VIH o iatrogénica, debido al uso de fármacos inmunosupresores. En esta última categoría se han descrito casos en contexto de receptores de trasplante de órgano, enfermedad de injerto contra huésped, dermatitis atópica, lupus eritematoso sistémico y quimioterapia; siendo los fármacos asociados los inhibidores de calcineurina, azatioprina, corticosteroides, bendamustina, entre otros⁴.

La EVA es menos frecuente que la EV, y aunque su fisiopatología no está del todo elucidada, se cree que existe una interrelación entre predisposición genética y la inmunosupresión adquirida, lo que podría explicar por qué no todos los individuos inmunosuprimidos la desarrollan^{3,4}. Es probable que pacientes con EVA sean portadores heterocigotos de mutaciones asociadas a EV genéticas, o tengan otros genes de susceptibilidad no identificados. En correlación con lo anterior, se ha identificado el haplotipo HLA-DQB10301, clásicamente asociado a EV genética, en 3 pacientes que han desarrollado EVA⁷.

La clínica, histopatología y genotipos de VPH asociados son similares a los descritos para la EV genética. El desarrollo de las lesiones es variable, pero suele ocurrir en los primeros 5 años desde la inmunosupresión. Aunque en la EVA no se ha caracterizado bien el riesgo de transformación maligna, se cree que existiría un mayor riesgo de displasia, dado el doble efecto de la inmunosupresión asociada a genotipos de VPH de potencial oncogénico⁵.

El tratamiento no está estandarizado, las alternativas descritas se basan en reportes de casos clínicos, con diversas tasas de respuesta. De esta forma las opciones terapéuticas incluyen Imiqui-

mod, retinoides tópicos, acitretin, isotretinoína, interferón alfa, el cambio de inmunosupresores y la cirugía. Recientemente se han reportado dos casos que se beneficiaron de la vacunación contra VPH^{8,9}. Dado que el principal objetivo es evitar el desarrollo de un CPNM, los pacientes deben adoptar medidas de fotoprotección y realizar una evaluación dermatológica periódica.

A la fecha existen solo otros 13 casos reportados de EVA en pacientes receptores de trasplante renal^{5,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}. A nuestro conocimiento este corresponde al primero reportado en Chile, destacamos la respuesta favorable al ajuste de la terapia inmunosupresora y la respuesta parcial a la vacuna Gardasil 9, además se demuestra importancia en el manejo interdisciplinario en pacientes receptores de trasplante de órganos.

Referencias

1. Rogers H, Macgregor J, Nord K, Tying S, Rady Peter, Engler D, et al. Acquired epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60(2): 315-320.
2. Przybyszewska J, Zlotogorski A, Ramot Y. Re-evaluation of epidermodysplasia verruciformis: Reconciling more than 90 years of debate. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76(6): 1161-1175.
3. Moore S, Rady P, Tying S. Acquired epidermodysplasia verruciformis: clinical presentation and treatment update. *Int J Dermatol.* 2022; 61(11): 1325-1335.
4. Huang S, Wu J, Lewis D, Rady P, Tying S. A novel approach to the classification of epidermodysplasia verruciformis. *Int J Dermatol.* 2018; 57(11): 1344-1350.
5. Henning A, Weaver J, Reedy M. Acquired Epidermodysplasia Verruciformis in the Setting of Renal Transplant. *Am J Dermatopathol.* 2021; 43(1): 71-74.
6. Morrison C, Eliezri Y, Magro C, Nuovo GJ. The histologic spectrum of epidermodysplasia verruciformis in transplant and AIDS patients. *J Cutan Pathol.* 2002; 29(8): 480-489.
7. Maor D, Brennand S, Goh M, Fahey V, Tabrizi S, Chong A. A case of acquired epidermodysplasia verruciformis in a renal transplant recipient clearing with multimodal treatment including HPV (Gardasil) vaccination. *Australas J Dermatol.* 2018; 59(2): 147-148.
8. Gómez-Bernal S, Rodríguez-Pazos L, Pereiro-Ferreiros MM, Toribio J. Epidermodisplasia verruciforme adquirida en una paciente trasplantada renal. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102(2): 159-161.
9. Martínez-Molina M, Munera-Campos M, Quer A, Carrascosa JM. Epidermodisplasia verruciforme adquirida con respuesta clínica sostenida a la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) en un trasplantado renal. *Actas Dermosifiliogr.* 2024; 115(1): 110-112.
10. Gale A, Merzel Šabović E, Kaiser D, Starbek Zorko M. Acquired epidermodysplasia verruciformis in a renal transplant patient: A case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2022; 31: S18-S20.
11. Mendes A, Bittencourt M, Moure E, D'Macêdo C, Yamaki I, Araújo D. Acquired epidermodysplasia verruciformis in a renal transplant recipient-case report. *Bras Dermatol.* 2014; 89: 144-146.
12. Henley Jill, Hossler E. Acquired epidermodysplasia verruciformis occurring in a renal transplant recipient. *Cutis.* 2017; 99: E9-E12.
13. Edwards L, Reutter J, Foster T, Rady P, Tying S. Perianal epidermodysplasia verruciformis associated with human papillomavirus 5 after a renal transplant. *J Low Genit Tract Dis.* 2017; 21: e35-e36.
14. Kirchhof M, Au S. Brazilian waxing and human papillomavirus: A case of acquired epidermodysplasia verruciformis. *CMAJ.* 2015; 187: 126-128.
15. Lutzner M, Croissant O, Ducasse MF, Kreis H, Crosnier J, Orth G. A potentially oncogenic human papillomavirus (HPV-5) found in two renal allograft recipients. *J Invest Dermatol.* 1980; 75: 353-356.
16. Di Prinzio A, Torre AC, Mazzuocollo LD. Epidermodisplasia verruciforme adquirida en una paciente trasplantada de órgano sólido. *Actas Dermosifiliogr.* 2023; 114(10): 911.