

Mire... Piense... y Haga su Diagnóstico

Virus del papiloma humano tipo 26: ¿ahora es infección del alto riesgo?

Luciana Mora, Lidia Bernal-López, Gabriela Moreno-Coutiño y Lorena Lammoglia-Ordiales

¹ Jefe del Servicio de Dermatología

² Médica dermatóloga

³ Médico anatomopatólogo

Servicio de Dermatología, Unidad Asistencial Por Más Salud. Dr. César Milstein. La Rioja 951. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correspondencia: fedepastore@yahoo.com.ar

Recibido: 20-02-2017

Aceptado para publicación: 21-07-2017

RESUMEN

Se han identificado más de 100 serotipos del virus del papiloma humano (VPH) y algunos de ellos se reconocen como carcinógenos. De los primeros en asociarse fueron los VPH-5 y VPH-8, encontrados en pacientes con epidermodisplasia verruciforme. Se sabe que otros serotipos clasificados de alto riesgo son 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 68. Éstos se relacionan mayormente con ciertos tipos de cáncer como el cervicouterino, vaginal, vulvar, y anal. También

ABSTRACT

Human papilloma virus type 26: is it now a high risk infection?

Non-melanoma skin cancers are the most prevalent malignancies in fair skinned population¹. The relationship between HPV's infection and squamous cell

INTRODUCCIÓN

Se han identificado más de 100 serotipos del virus del papiloma humano (VPH) y algunos de ellos se reconocen como carcinógenos. De los primeros en asociarse fueron los VPH-5 y VPH-8, encontrados en pacientes con epidermodisplasia verruciforme. Se sabe que otros serotipos clasificados de alto riesgo son 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 68. Éstos se relacionan mayormente con ciertos tipos de cáncer como el cervicouterino, vaginal, vulvar, y anal. También

CASOS CLÍNICOS

CASO 1. Presentamos a una paciente de 39 años de edad, latina, con diagnóstico previo de epidermodisplasia verruciforme (EV) que acudió a

muchos casos de cáncer de pene y de la zona orofaríngea.

De los serotipos restantes se sabe poco, ya que la identificación del serotipo no es rutinaria en lesiones benignas. Sin embargo, se han detectado algunas neoplasias malignas con el serotipo 26 considerado de los de bajo riesgo carcinogénico y es posible que el potencial de malignización de este serotipo sea mayor. Aquí presentamos dos casos como ejemplos.

carcinoma (SCC) of the skin has been well established, mainly involving HVP types 5 and 8^{2,3}. HPV-26 has rarely been detected in skin or cervical cancers⁴. Two cases of CEC associated with HPV-26 are reported.

Key words: human papilloma virus, squamous cell carcinoma, HPV-26

muchos casos de cáncer de pene y de la zona orofaríngea.

De los serotipos restantes se sabe poco, ya que la identificación del serotipo no es rutinaria en lesiones benignas. Sin embargo, se han detectado algunas neoplasias malignas con el serotipo 26 considerado de los de bajo riesgo carcinogénico y es posible que el potencial de malignización de este serotipo sea mayor. Aquí presentamos dos casos como ejemplos

consulta con una lesión tumoral de 16 meses de evolución en la oreja derecha.

A la **exploración física** se observa en el hélix una tumoración exóftica de 1 cm de diámetro, bordes

queratósicos, bien delimitados y superficie ulcerada cubierta parcialmente por costras hemáticas (Fig. 1). También presentaba numerosas máculas lenticulares hiperpigmentadas en la cara, extremidades y tronco, algunas lesiones similares a las de la pitiriasis versicolor en el tronco y múltiples lesiones verrugosas en el dorso de las manos (Fig. 2). Estas lesiones las presenta desde la infancia temprana, las cuales han permanecido sin cambios a través de los años.

La paciente refiere que tiene un hermano con lesiones similares, y niega consanguinidad entre sus padres.

La lesión ulcerada de la oreja fue extirpada con margen amplio, y la **histopatología** reportó una neoplasia epitelial ulcerada con queratinocitos pleomórficos, mitosis atípicas, relación núcleo-citoplasma invertida, infiltración de vasos capilares por células tumorales y **diagnóstico final de carcinoma epidermoide (CEC) invasor Clark IV poco diferenciado**. Por el antecedente de EV, la biopsia también se analizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR del inglés) utilizando *primers universales* para VPH y mediante la

secuenciación de productos de ADN. El resultado fue de infección por VPH tipo 26.

Recibió **tratamiento** con 5-Fluoracilo al 5% en crema dos veces al día tanto en la cara como en las manos, e isotretinoína VO 10 mg/día.

CASO 2. Un paciente masculino de 38 años de edad, sin antecedentes personales importantes, acudió a consulta con una lesión localizada en el dorso del 5° dedo de la mano derecha, la cual se observaba como una neoformación con aspecto de placa de 0.7 cm de diámetro hiperpigmentada café claro, homogéneo, de bordes irregulares y bien definidos con una cicatriz central (Fig. 3). El paciente refiere que la lesión apareció posterior a una herida que se hizo en esa zona tres años antes y que, de manera intermitente, sangraba. Se tomó una **biopsia incisional** la cual reporta atipia celular en todo el espesor de la epidermis, con apariencia de “desarreglo por el viento”, queratinocitos grandes y pleomórficos, múltiples mitosis y cornificación **individual. Con estos datos se realizó el diagnóstico de carcinoma espinocelular (CEC) in situ**. Por la edad del paciente, que es más joven de lo habitual para este diagnóstico, la muestra fue enviada para análisis por PCR, el cual reportó infección por VPH 26.

DISCUSIÓN

Los **virus de papiloma humano** (VPH) son virus pequeños, sin envoltura con genoma de ADN de doble cadena circular. Tiene distribución mundial y es responsable por causar tumores, tanto benignos como malignos, en tejidos epiteliales y membranas mucosas^{5,6}. Fue aislado por primera vez en 1984 de un paciente inmunocomprometido y que presentaba múltiples papilomas⁷. Después, Muñoz *et al* estudiaron los serotipos de VPH en muestras cervicales y los clasificaron en un rango de bajo hasta alto riesgo para malignidad. En ese estudio, los autores concluyeron que el VPH-26 podría ser carcinogénico ya que tuvieron pocas muestras para estudiar⁸.

Algunos serotipos de VPH se han asociado a carcinoma espinocelular (CEC) de piel, principalmente en pacientes con epidermodisplasia verruciforme (EV), que es una genodermatosis caracterizada por un aumento en la susceptibilidad a la infección por VPH, en la cual los pacientes presentan mutaciones en los genes EVER1 y EVER2 que se activan con la radiación solar⁹.

La transformación maligna ocurre en el 30-60% de las lesiones entre la segunda y la cuarta décadas de vida^{1,9}.

La primera descripción de VPH específicamente asociados a EV se reportó en 1978. A la fecha se han encontrado más de 20 serotipos, de los cuales los más comunes son el VPH-5 y el VPH-8^{2,3,10}, y no hay reportes previos a este asociando la EV con el VPH-26.

La edad de nuestro paciente sí corresponde con las otras publicaciones.

La carcinogenicidad de los VPH se atribuye a la habilidad de sus oncoproteínas E6 y E7 para inhibir a las proteínas supresoras de tumores p53 y pRb, respectivamente. Las inmunodeficiencias heredadas y adquiridas como VIH/SIDA, leucemia linfocítica crónica, radiación ultravioleta y post-trasplantados de órganos, entre otros, promueven la carcinogénesis, aumentando la progresión de la enfermedad, así como la agresividad y, por lo tanto, la mortalidad atribuible a la infección por VPH.

En el segundo caso, nuestro paciente no presentaba antecedentes de susceptibilidad a infección por VPH-26, lo cual difiere con lo reportado anteriormente por Muñoz *et al*⁸ y Kreuter *et al*⁴, donde los pacientes tenían diagnóstico de VIH. Nosotros no encontramos reportes previos de diagnóstico de CEC asociado a VPH-26 en un

paciente inmunocompetente, así como tampoco EV asociado a VPH-26 como nuestros casos.

En términos generales, la asociación entre VPH-26 y CEC se reporta poco, y menos aún las infecciones por VPH-26 en lesiones benignas. Sin embargo, creemos importante que se busque más intencionadamente este

serotipo ya que probablemente tenga que ser clasificado como de los VPH asociados a carcinogénesis, sobre todo si consideramos que el CEC es el segundo cáncer de piel en frecuencia a nivel mundial.

AGRADECIMIENTOS: Dra. Sonia Toussaint Caire.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell, G.L.; Bennett, J.E.; Dolin, R.: Practice of infectious diseases. En: Bonnez, W.; Reichman, R.C.: Papillomaviruses. 7° ed. Elsevier: Churchill Livingstone, 2009; págs.: 2035-2049.
2. Pfister, H.: Chapter 8: Human papillomavirus and skin cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 52-56.
3. Ostrow, R.S.; Zachow, K.R.; Thompson, O.; Faras, A.J.: Molecular cloning and characterization of a unique type of human papillomavirus from an immune deficient patient. J Invest Dermatol 1984; 82: 362-366.
4. Muñoz, N.; Bosch, F.X.; de, Sanjosé, S.; Herrero, R.; Castellsagué, X.; Shah, K.V.; Snijders, P.J.; Meijer, C.J.: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348: 518-527.
5. Orth, G.: Genetics of epidermodysplasia verruciformis: Insights into host defense against papillomaviruses. Semin Immunol 2006; 18: 362-374.
6. Harwood, C.A.; McGregor, J.M.; Proby, C.M.; Breuer, J.: Human papillomavirus and the development of non-melanoma skin cancer. J Clin Pathol 1999; 52: 249-253.
7. Jablonska, S.; Majewski, S.: Epidermodysplasia verruciformis: immunological and clinical aspects. Curr Top Microbiol Immunol 1994; 186: 157-175.
8. Majewski, S.; Jablonska, S.: Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin. Arch Dermatol 1995; 131:1312-1318.
9. Connolly, K; Manders, P; Earls, P; Epstein, R.J.: Papillomavirus-associated squamous skin cancers following transplant immunosuppression: one Notch closer to control. Cancer Treat Rev 2014; 40: 205-214.
10. Kreuter, A.; Brockmeyer, N.H.; Pfister, H.; Altmeyer, P.; Wieland, U.: Human papillomavirus type 26-associated periungual squamous cell carcinoma in situ in a HIV-infected patient with concomitant penile and anal intraepithelial neoplasia. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 737-739.

Fig. 1: lesión tumoral localizada en región lumbo-sacra.

Fig. 2: detalle de las ulceraciones.

Fig. 3: histopatología (HE 40x).

Fig. 4: histopatología (HE 100x).