

IANANDA BARBIERI

CM 459

**EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME
(SÍNDROME DE LEWANDOWSKY E LUTZ)**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal De Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA
2001**

IANANDA BARBIERI

**EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME
(SÍNDROME DE LEWANDOWSKY E LUTZ)**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal De Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Coordenador do Curso: Edson José Cardoso
Orientador: Jorge José de Souza Filho
Co-orientador: José Hermênio Cavalcante Lima Filho**

**FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA
2001**

Barbieri, I.

Epidermodisplasia Verruciforme. Florianópolis, 2001.

36p.

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina-UFSC.

1. Epidermodisplasia verruciforme 2. Papovavirus

ÍNDICE

1.INTRODUÇÃO.....	1
2.REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1.HISTÓRICO.....	2
2.2.EPIDEMIOLOGIA.....	2
2.3.ETIOPATOGENIA.....	3
2.4.QUADRO CLÍNICO.....	6
2.5.HISTOPATOLOGIA.....	8
2.6.DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	9
2.7.DIAGNÓSTICO.....	10
2.8.TRATAMENTO.....	10
2.9.PROGNÓSTICO.....	11
3.OBJETIVOS.....	12
4.RELATO DOS CASOS.....	13
5.DISSCUSSÃO.....	20
6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
RESUMO.....	31
SUMMARY.....	32

AGRADECIMENTO

Ao Dr. Jorge José de Souza Filho e ao Dr. José Hermênio Cavalcante Lima Filho pela orientação e apoio, e ao Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário, pelo auxílio na realização deste trabalho.

Aos meus pais Verônica Jochem Barbieri e João Barbieri por todo o apoio e dedicação durante todos esses anos, que mesmo nas horas mais difíceis não desistiram, e pela compreensão em todos os momentos em que estive ausente.

Ao meu noivo Ricardo Ortiz por toda a paciência, incentivo, amor e companheirismo durante a realização deste trabalho.

Aos meus avós pelo amor incondicional e especialmente à minha querida Omi, Elza Eyng Jochem, que mesmo no convívio com os anjos esteve sempre a meu lado.

À minha amiga e companheira de internato Daniela C. Kaesemodel pela amizade, companheirismo, apoio e lealdade.

À Dra. Lee I-Ching, do serviço de Patologia, pelo auxílio e disponibilidade na elaboração das fotos.

Aos pacientes, sem os quais este trabalho não poderia ser realizado.

Acima de tudo agradeço à Deus por estar sempre iluminando meu caminho e guiando meus passos.

1.INTRODUÇÃO

Epidermodisplasia verruciforme é uma doença rara na qual há uma predisposição à infecção cutânea crônica por alguns tipos de papilomavírus humanos¹. Foi descrita inicialmente por Lewandowsky e Lutz em 1922². É mais comumente uma doença de caráter autossômico recessivo³, embora também tenha sido descrita herança recessiva ligada ao X⁴ e herança autossômica dominante⁵. No Brasil, os primeiros casos foram publicados por Costa e Junqueira, em 1942⁶.

Os indivíduos afetados desenvolvem progressivamente lesões cutâneas de variado aspecto clínico, podendo ser uma combinação de lesões verrucosas, maculares, pitíriase-versicolor-símiles, lesões eritematosas psoriasiformes ou ainda podem evoluir para ceratose actínica ou até malignização, especialmente em áreas fotoexpostas^{1,7-10}.

A infecção pode ocorrer com vários tipos de HPV e os tipos 5 e 8 estão particularmente implicados no desenvolvimento de malignidade, embora não ocorra supressão generalizada¹¹⁻¹⁸.

À microscopia podem variar de vacuolização perinuclear de queratinócitos à alargamento de células com citoplasma basofílico e até atipia^{1,7,9}.

O início das manifestações clínicas é mais frequente na infância, geralmente entre 6 e 7 anos de idade^{1,7}, embora possa aparecer até a terceira década¹². A Epidermodisplasia verruciforme não tem preferência geográfica ou racial, entretanto ocorre mais frequentemente em regiões onde a taxa de consanguinidade é alta⁷.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. HISTÓRICO

A epidermodisplasia verruciforme foi inicialmente descrita por F.Lewandowsky e W.Lutz em Berlim, 1922². Tais autores observaram uma paciente de 30 anos com carcinoma de pele na região frontal da cabeça e que havia tido várias lesões verrucosas desde a infância. Como a paciente era filha de uma relação consanguínea, os autores concluíram ser uma doença familiar que deixaria o paciente susceptível ao carcinoma de pele. No Brasil, os primeiros casos foram publicados por Costa e Junqueira em 1946⁶.

2.2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência da EV não varia conforme sexo, cor, raça ou localização geográfica. Entretanto pode estar aumentada em locais onde a taxa de consanguinidade é alta⁷. O início das lesões se dá geralmente na infância, em torno dos 6 anos de idade^{1,7}, embora possa ocorrer na segunda ou terceira década de vida¹². Já o Carcinoma de pele pode ser inicialmente visto no final da segunda ou início da terceira década de vida^{11,12,19}, porém há relatos na literatura variando de dez à cinquenta anos²⁰.

No entanto existe uma maior incidência de infecção por HPV-EV em pacientes imunocomprometidos, principalmente vistos naqueles com lesões cutâneas malignas²¹. Assim, são relatados casos em que HPVs específicos da Epidermodisplasia verruciforme, principalmente HPV-5 e HPV-8, foram repetidamente encontrados em pacientes com enxerto renal, sendo que tais pacientes possuíam lesões clínicas semelhantes às da Epidermodisplasia verruciforme²²⁻²⁷.

Há ainda relatos de lesões semelhantes à EV em portadores de HIV^{28,29}, em tumores malignos associados à imunodeficiência severa³⁰, e num paciente com carcinoma cutâneo após prolongado tratamento com psoraleno e radiação UVA³¹.

2.3. ETIOPATOGENIA

O período relativamente longo entre o início das lesões benignas e o surgimento do câncer nos pacientes com Epidermodisplasia verruciforme sugere um processo multifatorial no qual podem influenciar certos agentes, tais como os vírus, a herança genética, a imunidade e a exposição solar^{1,8-12,15,20}.

VÍRUS

Várias publicações têm relacionado os HPV em geral e os da EV com manifestações clínicas^{11,13,15,18} e pelo menos 15 tipos ocorrem quase que exclusivamente nas lesões benignas de pacientes com EV^{13, 14,16}. Os HPV 3 e 10 são encontrados em verrugas planas disseminadas, sem malignização e nas

verrugas juvenis, podendo estar tanto em pacientes com ou sem EV^{13,14,16,18}. O HPV 5 é o que tem a expressão mais polimorfa e com tendência à malignização^{11,13,14,16,18}. Os HPV 8, 9 e 10 seriam superponíveis ao HPV 5¹⁸. O HPV-49, encontrado em pacientes imunocomprometidos, também provou ser específico para EV²⁷. Há também a possibilidade de mais de um HPV ser encontrado no mesmo paciente ou até na mesma lesão^{18,32,33}.

Entretanto, parece que a mera presença de HPVs específicos da EV não é suficiente para uma completa expressão do fenótipo da doença, já que o DNA de vários HPVs-EV foram encontrados em lesões verrucosas típicas da população em geral^{34,35}. Assim, é possível que tais HPVs estejam presentes de forma latente na maioria da população e em virtude de uma imunossupressão severa possam produzir as lesões da EV e até malignizar, embora o reservatório dos vírus específicos da EV sejam mesmo os pacientes imunossuprimidos³⁴⁻³⁶.

Recentemente também foi sugerido que pacientes com psoríase seriam reservatórios do HPV-5. Numa pesquisa realizada com 37 pacientes psoriásicos, foi encontrado o HPV em 92% desses pacientes³⁴.

Portanto, com o avanço da tecnologia, possivelmente novos HPVs poderão surgir e ser relacionados à Síndrome de Lewandowsky-Lutz.

HERANÇA GENÉTICA

Aproximadamente 10% dos pacientes com Epidermodisplasia verruciforme são frutos de casamentos consanguíneos (casos 3 e 4) e mais de 10% dos pacientes tem algum familiar acometido pela mesma doença (casos 1 e 2), o que sugere a presença de um gene recessivo anormal¹⁻³. A forma mais comumente herdada é a autossômica recessiva³, embora também tenha sido descrita herança ligada ao X⁴ e autossômica dominante⁵.

Desde que a herança ligada ao X foi descrita, é possível que a susceptibilidade anormal aos HPVs-EV dependa de defeitos existentes em pelo menos dois genes localizados em cromossomas diferentes. Pesquisas recentes mostram que existem haplótipos específicos associados à EV (DR-DQ) ligados ao MHC classe II, o que pode sugerir alelos susceptíveis ou um marcador com um gene predispondo à doença^{37,38}.

IMUNIDADE

Cerca de 90% dos pacientes com Epidermodisplasia verruciforme têm baixa imunidade celular apesar da humoral permanecer intacta^{10,16,39,40}. Este achado poderia ser secundário à infecção crônica e generalizada causada pelo HPV (que compromete o sistema imune) como o defeito imune poderia ser primário.

O que sugere este papel do sistema imunológico é o fato de que alguns pacientes transplantados renais têm uma incidência alta de verrugas e câncer de pele, sendo que pesquisas mostram que o HPV 5, potencialmente oncogênico, está presente em certas lesões benignas de alguns desses pacientes^{22-26,41}.

EXPOSIÇÃO SOLAR

Há vários indícios de que a exposição solar possa contribuir para o desenvolvimento de câncer de pele em pacientes com EV^{41,42}, tais como:

- pacientes negros com EV raramente desenvolvem câncer de pele;
- o câncer de pele em pacientes com EV é mais frequente em áreas fotoexpostas, principalmente em face;
- pacientes com transplante renal possuem uma frequência de câncer de pele diretamente proporcional à duração e intensidade da exposição solar;

- ovelhas desenvolvem câncer de pele associado à HPV em locais desprotegidos de pêlos ou pigmentos;

Além disso a exposição solar teria o papel de reforçar a imunodeficiência na EV através da radiação ultravioleta que é capaz de causar supressão da imunidade celular⁴¹.

2.4. QUADRO CLÍNICO

A Epidermodisplasia verruciforme pode apresentar expressões clínicas polimorfas. Dentre elas podemos encontrar lesões com aspecto de verrugas planas^{3,9,11-13,16}, pápulas ou máculas pitiríase-versicolor-símiles^{1,10,12,16}, lesões eritematosas psoriasiformes^{1,3,8}, lesões lenticulares, algumas vezes atróficas (podendo lembrar poroceratose actínica)⁸, pápulas lembrando verrugas vulgares^{3,9,11,12,15,16} ou seborréicas^{3,16}. As lesões isoladas medem cerca de 1mm à 2cm, podendo dispor-se linearmente^{1,16}, ou confluir em placas¹⁵.

Quanto à cor podem ser hiper ou hipocrômicas, desde a cor da pele até vermelho ou violáceo, passando pelo castanho, cinza ou róseo, podendo ser brilhantes, opacas ou até descamativas^{1,3,12,13,16,20}. As formas também variam, podendo ser arredondadas ou ovais^{1,3,20}.

As áreas mais comumente acometidas são as áreas fotoexpostas^{13,15,20} e a distribuição tende a ser disseminada e simétrica. As lesões em dorso das mãos tendem a ser verrucosas enquanto que em cotovelos e joelhos tendem a ser psoriasiformes²⁰.

Quanto à sintomatologia a maioria refere lesões assintomáticas ou, ocasionalmente, leve prurido^{3,8}.

Quanto à evolução da doença a EV tem sido de caráter insidioso, evolução crônica sem remissões, vitalícia, podendo ficar estacionária ou progredir. Existem casos na literatura em que houve regressão espontânea e desaparecimento das lesões cujas manifestações clínicas foram verrugas planas e o vírus encontrado foi HPV-3. Estas situações foram descritas após biópsia⁴³ ou gravidez⁴⁴.

A Epidermodisplasia verruciforme, no entanto, pode malignizar. Na literatura têm sido descritos índices de malignização que variam de 22 a 48,5 por cento^{11,12,19,43}, sendo que os carcinomas mais encontrados foram escamocelulares (caso 3) e *bowenóides*^{1,20}. Estas lesões ocorrem principalmente em locais fotoexpostos, especialmente face, e podem ulcerar ou virar crostas, sugerindo então a evolução maligna. Embora sejam tumores anaplásicos, são de pouca agressividade e baixa metatização¹. Quando isto ocorre, as metástases são preferencialmente para linfonodos, entretanto isso parece existir menos frequentemente em tumores não carcinomatosos. Pode haver invasão local, inclusive com destruição de estruturas como órbita, seios paranasais ou cérebro^{1,18}.

O HPV-5 e HPV-8 são considerados potencialmente oncogênicos na espécie humana. Já o HPV-3 é considerado potencialmente benigno. O mecanismo pela qual a oncogênese ocorre ainda não está totalmente elucidado, embora imagina-se que exista um complexo processo de muitas etapas. Alguns autores observaram atividade de transformação *in vitro* nos genes E6 de alguns HPV associados à EV e outros mostraram evidências da existência de formas alélicas múltiplas do gene E6^{20,37,38}.

Na literatura há ainda outros genes descritos como potencialmente oncogênicos, tais como o E7 e porções do E1 e L1⁴⁵. Existem estudos acerca de

uma proteína supressora tumoral que pode mapear o sítio primário para a ação desses vírus oncogênicos⁴⁶.

Normalmente os pacientes com Epidermodisplasia verruciforme possuem inteligência e comportamentos normais, embora tenham sido descritas diversas alterações tais como: epilepsia, cretinismo, oligofrenia, ataxia e outros distúrbios neurológicos^{20,47}. Aproximadamente 10% das crianças com EV tiveram algum grau de retardo mental ao nascimento entretanto não é possível relacionar especificamente com a EV devido ao fato de que não é incomum haver este tipo de alteração em filhos de pais consanguíneos.

2.5. HISTOPATOLOGIA

A principal característica das lesões à microscopia é um efeito citopático. Após ter sido considerada igual às verrugas planas por muito tempo, hoje a EV tem suas características individualizadas, podendo apresentar: camada córnea em “cesta” ou laminar; acúmulos de ceratohialina grandes e densos na granulosa, acantose com alongamento e alargamento dos cones interpapilares; vacuolização nuclear com adensamento de cromatina, marginando a membrana nuclear e formando vacúolos; inclusões eosinofílicas intranucleares; vacúolos intracitoplasmáticos; citoplasma amplo e acinzentado, podendo lembrar células *bowenóides* ou de Paget; formação de “ninhos” desde a camada suprabasal até a granulosa; e na derme pode haver discreto infiltrado inflamatório não específico^{1,8,9,15,18,20,34}.

2.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Na Epidermodisplasia verruciforme as lesões são polimorfas e por isso possuem variado diferencial clínico e histopatológico. As lesões maculares podem ser confundidas com pitiríase versicolor devido a sua distribuição em tronco e membros superiores e também pela coloração variada de suas lesões. No entanto a persistência das lesões e resistência ao tratamento usual para a *Tinea versicolor* devem alertar ao médico para o diagnóstico de EV, o qual deve ser confirmado por biópsia²⁰.

Lesões papulosas em dorso das mãos podem confundir com verrugas simples, porém a biópsia e pesquisa de HPV podem ajudar no esclarecimento. Lesões crostosas e confluentes em joelhos e cotovelos podem lembrar psoríase. Pápulas isoladas nas extremidades podem ser confundidas com líquen plano. Muito raramente as máculas da EV, quando exibem atrofia, podem ser confundidas com poroceratose⁷.

O paciente de maior dificuldade no diagnóstico diferencial talvez seja aquele em que há verrugas planas causadas pelo HPV-3 e 10 e que esteja também imunossuprimido. Nestes pacientes é necessária confirmação por biópsia ou pesquisa do vírus. Além disso é preciso estar atento ao possível desenvolvimento de carcinomas como o de Bowen e escamoso^{7,20}.

Além destas, outras doenças devem ser consideradas no diagnóstico diferencial: parapsoríase em gotas, ceratose folicular, adenomas de Pringle, nevos epidérmicos, ceratose seborréica, acroceratose de Hopf e doença de Darier^{7,48}.

2.7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico, histopatológico e por pesquisa de vírus, principalmente através do PCR^{1,7,8,49}. A Epidermodisplasia verruciforme possui clinicamente expressão polimorfa, com evolução crônica e progressiva, geralmente assintomática e com distribuição disseminada e simétrica.

2.8. TRATAMENTO

Não há ainda um tratamento específico para a Síndrome de Lewandowsky-Lutz. Como medidas gerais, os pacientes devem ser protegidos da radiação ultravioleta desde tenra infância e não devem submeter-se a tratamentos radioterápicos ao longo da vida.

Vários tratamentos já foram propostos, mas a substância com melhores resultados foi o etretinato via oral, em média 1mg/kg/dia, por períodos variados⁵¹⁻⁵⁴. Houve casos de remissão parcial e até involução total²⁰. Entretanto esses efeitos benéficos seriam reversíveis após a suspensão do medicamento.

2.9. PROGNÓSTICO

Quando o diagnóstico é feito logo após o início das lesões, o tratamento do câncer é muito mais efetivo devido à possibilidade de acompanhamento do paciente e cirurgia precoce. Além disso, quanto mais escura a pele, melhor o prognóstico. No entanto, o desenvolvimento do câncer depende de cofatores, o que torna sua incidência bastante variável. É absolutamente necessário que sejam evitados a exposição aos raios solares, os tratamentos radioterápicos e o uso de drogas imunossupressoras. Embora o câncer demore a metastatizar, já foram relatados casos de morte por invasão de órgãos vitais ou metástases^{3,9}.

3.OBJETIVOS

1. Relatar quatro casos de Epidermodisplasia verruciforme diagnosticados e tratados pelo Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário – Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), sendo que este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do HU.
2. Realizar revisão da literatura à respeito do assunto, quanto ao histórico, epidemiologia, etiopatogenia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

4. RELATO DOS CASOS

Caso 1

RCV, 34 anos, masculino, branco, casado, agricultor, natural de Içara e procedente de Juagaruna, procurou o serviço de Dermatologia do HU-UFSC em outubro de 1999 devido a lesões de pele desde os dois anos de idade. Refere que as lesões apareceram após uma febre, iniciando como vesículas em mãos, face e pés e tornando-se progressivamente mais verrucosas, hiperkeratóticas e aumentando em tamanho e quantidade até atingir praticamente todo o corpo.

O paciente relata que as lesões eram assintomáticas, apenas tornando-se maiores e mais hiperkeratóticas no verão. Eventualmente havia necessidade de excisão cirúrgica de algumas das lesões devido ao grande tamanho ou à infecção secundária.

Ao exame dermatológico observavam-se lesões verrucosas, hiperkeratóticas, de cor rósea, arredondadas e difusamente distribuídas pelo corpo todo, principalmente em áreas fotoexpostas: mãos, pés, face (asa de nariz e sulco naso-labial), orelhas, mucosa oral e dorso superior (Fig. 1). Exames laboratoriais e teste alérgico foram normais.

Foi realizada biópsia cujo resultado foi compatível com verruga vulgar (Fig. 2). Iniciou-se então tratamento com etretinato via oral 50mg/dia em 15/12/99 com boa melhora das lesões. Atualmente mantém a medicação e permanece em acompanhamento clínico com o Serviço de Dermatologia do HU-UFSC.

Caso 2

RJV, 12 anos, masculino, branco, solteiro, estudante, natural e procedente de Juagaruna-SC foi trazido pelo pai (caso 1) ao Serviço de Dermatologia do HU-UFSC em outubro/99 devido a lesões de pele semelhantes às do pai. Refere ter iniciado aos dois anos de idade com lesões papulares, hiperkeratóticas, arredondadas e de cor rósea em couro cabeludo que progrediram para outras áreas fotoexpostas como face, parte distal dos membros, tórax anterior (ceratose-pilar-símiles) e dorso superior, onde ainda permanecem. As lesões eram assintomáticas.

Os exames laboratoriais foram normais. Foi realizada biópsia que mostrou verruga vulgar, semelhante ao pai (caso 1). Não foi iniciado tratamento e atualmente retorna ao Serviço de Dermatologia do HU-UFSC para acompanhamento clínico das lesões.

Caso 3

MTM, 39 anos, feminina, branca, divorciada, do lar, natural e procedente de São Miguel d'Oeste-SC. Há 8 anos iniciou com lesões cutâneas papulosas, não pruriginosas, poligonais, de superfície descamativa, róseo-acastanhada, algumas confluindo em placas, semelhantes à verrugas planas e acometendo difusamente toda a superfície cutânea, embora com predomínio nas extremidades.

Na história mórbida progressiva houve excisão de Carcinoma Espinocelular em face há 3 anos e nova excisão por recidiva e invasão do globo ocular esquerdo há 2 anos. Paciente refere também atopia, cicatrização lenta de feridas desde a infância, psoríase a partir dos nove anos de idade e pneumonias de

repetição. Quanto à história mórbida familiar possui um tio paterno com psoríase há 19 anos e uma irmã com lesões semelhantes às dela. Além disso, o pai e a mãe são primos em primeiro grau.

Foi realizada biópsia que evidenciou hiperqueratose padrão “cesta”, acantose moderada sem papilomatose, hipergranulose com células da camada granulosa exibindo espaços claros citoplasmáticos em torno do núcleo e células basais normais (Fig.).

Tentou-se criocirurgia e tratamento com etretinato sem melhora das lesões. A paciente abandonou o acompanhamento no Serviço de Dermatologia do HU-UFSC.

Caso 4

MM, 37 anos, feminina, branca, solteira, do lar, natural e procedente de São Miguel D'Oeste-SC. Há 6 anos iniciou com lesões cutâneas papulosas, semelhantes às da irmã (caso 3). Tais lesões também eram poligonais, róseo-acastanhadas, descamativas, não pruriginosas, semelhantes à verrugas planas e acometendo principalmente extremidades (Fig.)

Na história mórbida familiar possui tio paterno com psoríase e irmã mais velha com lesões semelhantes às suas (Caso 3). Pai e mãe são primos em primeiro grau.

Realizou biópsia que demonstrou lesões compatíveis com as da irmã (Caso 3). Exames laboratoriais normais. Não iniciou tratamento por dificuldade de acesso ao Hospital.

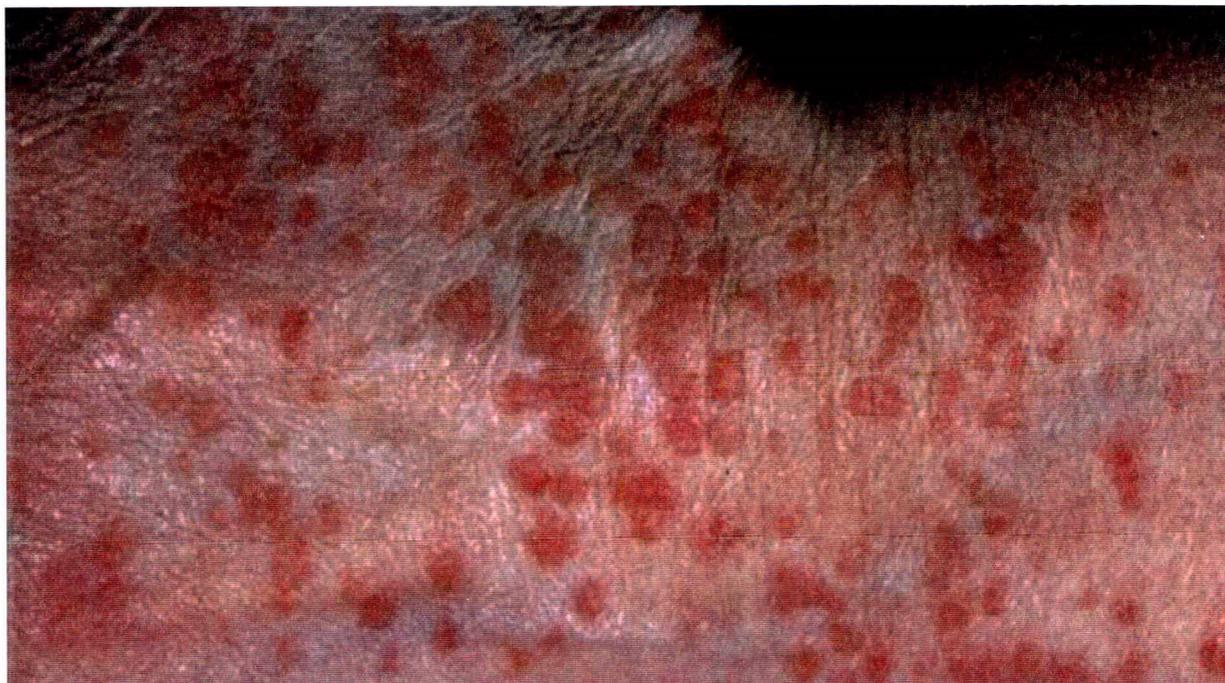


Fig.1 – Pápulas verrucosas, hiperceratóticas, arredondadas, de coloração rósea, localizadas em dorso superior.
Fonte: Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário – UFSC.



Fig 2 - Verruga vulgaris: hiperceratose e papilomatose associados à confluência de processos epidérmicos na base. HE 40x.
Fonte: Serviço de Anatomia Patológica – SAP/HU.

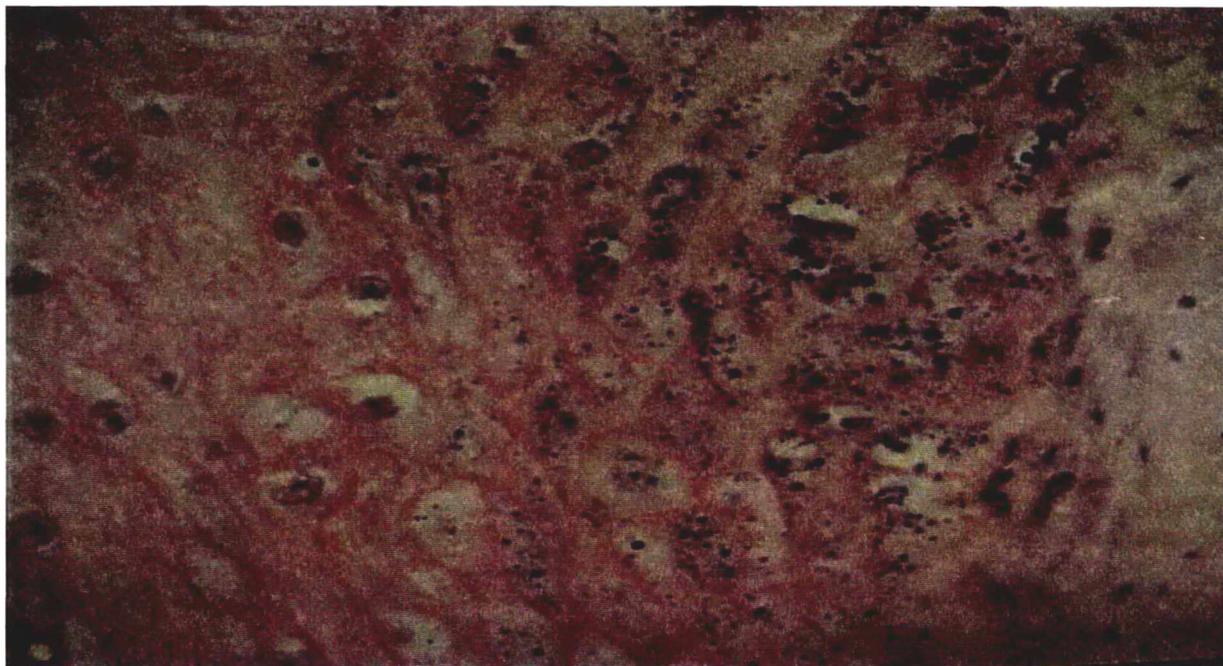


Fig 3 – Verruga vulgaris: presença de células grandes e vacuoladas contendo grânulos queratohialinos, além de inclusões intranucleares. HE 400x.

Fonte: Serviço de Anatomia Patológica - SAP/HU.



Fig. 4 – Lesões papulares, verrucosas, de coloração rósea, localizadas em pé esquerdo.

Fonte: Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário – UFSC.



Fig. 5 – Lesões cutâneas papulosas, poligonais, róseo-acastanhadas, de superfície descamativa e algumas confluindo em placas no dorso das mãos.

Fonte: Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário – UFSC.



Fig. 6 – Hiperkeratose padrão “cesta”, acantose moderada sem papilomatose, hipergranulose com células da camada granulosa exibindo espaços claros citoplasmáticos em torno do núcleo e células basais normais. Fonte: Serviço de Anatomia Patológica – SAP/HU.



Fig. 7 – Lesões papulares, achatadas, poligonais, róseo-acastanhadas, descamativas, semelhantes à verrugas planas e localizadas em extremidades dos membros superiores.

Fonte: Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário – UFSC.

5. DISCUSSÃO

Segundo à literatura, a Epidermodisplasia verruciforme é uma doença rara na qual há uma susceptibilidade anormal à infecção cutânea crônica por certos tipos de papilomavírus¹, inclusive HPV-5 e HPV-8 relacionados ao desenvolvimento de carcinoma de pele¹¹⁻¹⁸. É também vista como uma doença de caráter multifatorial envolvendo fatores genéticos, imunológicos, ambientais e virais⁷⁻¹².

De acordo com a bibliografia, o início mais comum das lesões se dá na infância, em torno dos seis anos de idade^{1,7}. Nos casos 1 e 2 as lesões iniciaram na infância, porém mais precocemente, a partir dos dois anos de idade. Existem, porém, relatos de início até a terceira década de vida¹², como ocorreu nos casos 3 e 4. Além disso, aproximadamente 10% dos pacientes com Epidermodisplasia verruciforme são frutos de casamentos consanguíneos¹, como ocorreu nos casos 3 e 4 e cujos pais são primos em primeiro grau, e mais de 10% dos pacientes tem algum familiar acometido¹⁻³, como ocorreu nos casos 1 e 2, os quais são pai e filho, sugerindo a presença de um gene recessivo anormal.

Embora a clínica seja bastante variável, as lesões estão de acordo com as descritas na literatura. Assim, as lesões cutâneas nos casos 1 e 2 são pápulas verrucosas, arredondadas, hiperkeratóticas, de cor rósea, não confluentes, não pruriginosas e não descamativas (Fig. 1 e 4). Já as lesões nos casos 3 e 4 são também papulosas, não pruriginosas, porém são poligonais, róseo-acastanhadas, de superfície descamativa, algumas confluindo em placas semelhantes à verrugas planas (Fig. 5 e 7). Em todos os casos há predominância de lesões em áreas fotoexpostas, especialmente membros, de acordo com os aspectos ambientais da doença⁴¹⁻⁴².

A histopatologia também é bastante variável^{8,9,15,18,20,34}. Nos casos 1 e 2 o resultado anátomo-patológico é compatível com verruga vulgar, apresentando hiperqueratose e papilomatose e presença de células grandes, vacuoladas, contendo grânulos queratohialinos e inclusões intranucleares (Fig. 2 e 3).

Já nos casos 3 e 4 o resultado é compatível com verruga plana e demonstrou hiperqueratose padrão em “cesta”, acantose moderada sem papilomatose, hipergranulose com células da camada granulosa exibindo espaços claros citoplasmáticos em torno do núcleo e células basais normais (Fig.).

Quanto aos aspectos imunológicos, é possível que no caso 3 haja alteração da imunidade celular, visto que a paciente refere cicatrização lenta de feridas desde a infância, pneumonias de repetição e psoríase a partir dos nove anos de idade. Entretanto não há um consenso na literatura se este achado poderia ser secundário à infecção crônica e generalizada causada pelo HPV ou então se o defeito imune poderia ser primário^{10,16,39,40}.

Embora não se tenha feito pesquisa de HPV nestes pacientes, é possível supor que os tipos de HPV presentes nos casos 1 e 2 sejam benignos, devido à clínica mais branda^{3,10}, à histopatologia compatível com verruga vulgar^{3,9,11,12,15,16}, a não carcinogênese^{11,12,19,43} e à regressão das lesões após tratamento^{41,42,43}, como no caso 1. Já no caso 3, por exemplo, é possível supor que o provável agente etiológico seja um vírus mais agressivo, como o HPV-5 ou HPV-8, que tendem à maior malignização. Neste caso a paciente teve um tumor espinocelular em face excisado, o que também concorda com a literatura no que diz respeito à maior frequência de malignização em áreas fotoexpostas^{3,7,11,18}. Houve também invasão do globo ocular à esquerda mostrando que tais tumores podem invadir localmente^{1,18}.

Ainda conforme a literatura, não há um tratamento específico, porém a substância com melhores resultados tem sido o etretinato via oral 1mg/kg/dia

por períodos variados, embora é possível que o efeito benéfico seja reversível após o tratamento⁵¹⁻⁵⁴.

Assim, no caso 1 está sendo usado etretinato via oral 50mg/dia há dois anos com boa melhora das lesões. No caso 3 também foi tentado etretinato por quatro meses, porém sem melhora alguma.

A Epidermodisplasia verruciforme tem sido diagnosticada com maior frequência desde a sua descrição inicial e muito se tem pesquisado acerca dessa enfermidade, principalmente devido ao incremento de novas tecnologias e sobretudo ao avanço do conhecimento em genética. Entretanto ainda há muito o que esclarecer, como o verdadeiro papel do HPV na gênese da doença.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rueda LA, Rodriguez G. Verrugas humanas por virus papova. Correlación clinica, histologica y ultrastructural. *Med Cutan Iber Lat Am* 1976;2:113-36.
2. Lewandowsky F, Lutz W. Eis Fall einer bisher nicht beschriebenen Hauterkrankung (Epidermodysplasia verruciformis). *Arch Dermatol Syphilol* 1922;141:193-203.
3. Lutzner MA. Epidermodysplasia verruciformis. An autosomal recessive disease characterized by viral warts and skin cancer. A model for viral carcinogenesis. *Bull Cancer* 1978; 65:169-182.
4. Androphy EJ, Dvoretzky I, Lowry DR. X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis. *Arch Dermatol* 1985;121:864-868.
5. Kanerva LO, Johansson E, Niemi KM, et al. Epidermodysplasia verruciformis. Clinical and light and electron microscopic observations during tretinate therapy. *Arch Dermatol Res.* 1985;278:153-160.
6. Costa OG, Junqueira MA. Epidermodysplasia verruciformis (Lewandowsky e Lutz): Report of two cases. *Arch Derm Vener Syph* 1942;46:469.
7. Pieyre D. Epidermodysplasia verruciformis of Lewandowsky-Lutz. *Praxis* 1974;63:894-901.

8. Gianotti F, Caputo R, Califano A. Ultrastructural study of epidermodysplasia verruciformis Lewandowsky and Lutz. Demonstration of the virus its correlation with clinical changes. *Arch Klin Exp Derm* 1969;235:161-72.
9. Rajgopalan K, Loo DSC, Tay CH et al. Familial epidermodysplasia verruciformis of Lewandowsky and Lutz. *Arch Derm* 1972;105:73-8.
10. Machado Filho CDS, Almeida FA, Vieira CGP et al. Epidermodysplasia verruciforme. Estudo imunológico de três casos. *An bras Dermatol* 1984;59:23-6.
11. Orth G, Jablonska S, Jarabek-Chorzelska M et al. Characteristics of the lesions and risk of malignant conversion associated with type of human papillomaviruses involved in epidermodysplasia verruciformis. *Cancer Res* 1979;37:1074-82.
12. Yabe Y, Yasui M, Yoshino N et al. Epidermodysplasia verruciformis: viral particles in early malignant lesions. *J Invest Dermatol* 1978;71:225-8.
13. Bender ME, Pass F. Papilloma virus and cutaneous malignancy. *Int J Dermatol* 1981;20:468-74.
14. Chorzelski T, Jarzabek-Chorzelska M, Jablonska S et al. An immunofluorescence complement-fixation test for detection of human papilloma viruses in various warts and warlike lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Arch Dermatol Res* 1983;275:53-7.

15. Gross G, Pfister H, Hagedorn M, Gissmann L. Correlation between human papillomavirus (HPV) type and histology of warts. *J Invest Dermatol* 1982;78:162-4.
16. Jablonska S, Orth G, Jarzabek-Chorzelska M et al. Epidermodysplasia verruciformis versus disseminated verrucae planae. Is epidermodysplasia verruciformis a generalized infection with wart virus ? *Invest Dermatol* 1979;72:114-9.
17. Lutzner M, Croissant O, Ducasse MF et al. A potentially Oncogenic Human Papillomavirus (HPV-5) found in two renal allograft recipients. *J Invest Dermatol* 1980;75:353-6.
18. Pfister H, Gassenmainer A, Nürnberger F, Stuttgen G. Human papillomavirus 5 DNA. A carcinoma of an epidermodysplasia verruciformis patient infected with various human papilloma-virus types. *Cancer Res* 1983;43:1436-41.
19. Santos I, Carvalho SC, Santana C. Epidermodisplasia verruciforme. Estudo imonológico de um caso. *An bras Dermatol* 1979;54:325-30.
20. Guimarães NS, Furtado T, Barbosa Jr AA. Epidermodisplasia verruciforme de Lewandowsky e Lutz. *An bras Dermatol* 1997;72:583-592.
21. Obalek S, Favre M, Szymanczyk J, Misiewicz J, Jablonska S, Orth G. Human papillomavirus (HPV) types specific or epidermodysplasia verruciformis detected in warts induced by HPV3 or HPV3-related types in immunosuppressed patients. *J Invest Dermatol* 1992;98:936-941.

22. Lutzner MA, Orth G, Dutronquay V, Ducasse M-F, Kreis H, Crosneir J. Detection of human papillomavirus type 5 DNA in skin cancers of an immunosuppressed renal allograft. *Lancet* 1983;2:422-424.
23. Pfister H, Iftner T, Fuchs PG. Papillomaviruses from epidermodysplasia verruciformis patients and renal allograft recipients. In: Howley Pm, Broker TR, eds. *Papillomaviruses: Molecular and Clinical Aspects*. New York, NY: AR Liss; 1985. P.85-100.
24. Rudlinger R, Smith JW, Bunney MH, Hunter JAA, Human papillomavirus infections in a group of renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1986;115:681-692.
25. Barr BBB, Beneton BC, Mcloren K, et al. Human papilloma virus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet* 1989;2:124-129.
26. Van der Leest RJ, Zachow KR, Ostrow RS, Bencler M, Pass F, Faras AJ. Human papillomavirus heterogeneity in 36 renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 1987;123:354-357.
27. Favre M, Obalek S, Jablonska S, Orth G. Human papillomavirus type 49: a type isolated from flat warts of renal transplant patients. *J Virol* 1989;63:4909-4914.
28. Berger TG, Sawchuk WS, Leonardi C, Langenberg A, Tappero JT, Leboit PE. Epidermodysplasia verruciformis-associated with human immunodeficiency virus disease. *Br J Dermatol* 1991;121:496-498.

29. Barzegar C, Paul C, Saiag P et al. Epidermodysplasia verruciformis-like eruption complicating human immunodeficiency virus infection. *British Journal of Dermatology* 1998;139:122-127.
30. Slawsky LD, Gilson RT, Hockley AJ, Libow LF. Epidermodysplasia verruciformis associated with severe immunodeficiency, lymphoma, and disseminated molluscum contagiosum. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:448-450.
31. Bayle-Lebey P, Labadie F, Basset-Seguin N, Bazex J. Carcinomes cutanes et papillomavirus 5: revelation lors d'une photochimiotherapie UVA prolongee. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:496-498.
32. Deu MC, Favre M, Jablonska S et al. Genetic heterogeneity of oncogenic human papillomavirus type 5 (HPV5) and phylogeny of HPV5 variants associated with epidermodysplasia verruciformis. *J Clin Microbiol* 1993;31:2918-26.
33. Ostrow RS, Watts S, Bender M et al. Identification of three distinct papillomavirus genomes in a single patient with epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:398-404.
34. Favre M, Orth G, Majewski S et al. Psoriasis: a possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus 5 associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol* 1998;110:311-17
35. Christophers E. The immunopathology of psoriasis. *Int arch allergy immunol* 1996;110:119-206.

36. Wieland U, Ritzkowsky A et al. Papillomavirus DNA in basal cell carcinomas of immunocompetent patients: an accidental association? *J invest Dermatol* 2000;115:124-128.
37. Ramos N, Rueda LA et al. A susceptibility locus for Epidermodysplasia verruciformis, an abnormal predisposition to infection with the oncogenic human papillomavirus type 5, maps to chromosome 17qter in a region containing a psoriasis locus. *J invest Dermatol* 1999;112:259-263.
38. Ramos N, Taieb A, Rueda LA et al. Evidence for a nonallelic heterogeneity of epidermodysplasia verruciformis with two susceptibility loci mapped to chromosome regions 2p21-p24 and 17 q 25. *J invest Dermatol* 2000;144:1148-1153.
39. Glinky W, Jablonska S, Langner A et al. Cell-mediated immunity in epidermodysplasia verruciformis. *Dermatologica* 1976;153:218-27.
40. Majewsky S, Shopinska E, Jablonska S et al. Partial defects of cell-mediated immunity in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol* 1990;94:769-76.
41. Majewski S, Jablonska S. Skin autografts in epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus-associated cutaneous changes need over 20 years for malignant conversion. *Cancer res* 1997;57:4214-16.
42. Majewski S, Jablonska S, Orth G. Epidermodysplasia verruciformis. Immunological and nonimmunological surveillance mechanisms: role in tumor

progression. Human papillomavirus-associated tumours of the skin and mucosa. *Clin Dermatol* 1997;15:321-34.

43. Jablonska S, Orth G, Jarzabek-Chorzelska M et al. Twenty one years of follow-up studies of familial epidermodysplasia verruciformis. *Dermatologica* 1979;158:309-32.

44. Jablonska S, Obalek S, Orth G et al. Regression of the lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Br J Derm* 1982;107:109-16.

45. Deau MC, Favre M, Orth G. Genetic heterogeneity among human papillomaviruses (HPV) associated with epidermodysplasia verruciformis: evidence for multiple allelic forms of HPV5 and HPV8 E6 genes. *Virology* 1991;184:492-503.

46. Galloway DA, McDougall JK. Human papillomaviruses and carcinomas. *Adv Virus Res* 1989;37:125-71.

47. Al Rubaie SMA, Breuer JMRC et al. Epidermodysplasia verruciformis with neurological manifestations. *Int J Dermatol* 1998;37:766-771.

48. Ormond ATS, Viana SS, Vital EAO et al. Acroceratose verruciforme de Hopf: relato de caso. *An bras Dermatol* 1998;73:25-27.

49. Suretheran T, Harwood CA et al. Detection and typing of human papillomaviruses in mucosal and cutaneous biopsies from immunosuppressed and immunocompetent patients and patients with epidermodysplasia verruciformis: a unified diagnostic approach. *J Clin Pathol* 1998;51:606-610.

50. Androphy EJ, Dvoretzky I, Malnish AE. Response of warts in edpidermodysplasia verruciformis to treatment with systemic oral and intralesional alpha interferon. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:197-202.
51. Blanchet-Bardon C, Lutzner MA. Interferon and retinoid treatment of warts. *Clin Dermatol* 1985;3:195-199.
52. Majewski S, Skopinska M, Bollag W, Jablonska S. Combination of isotretinoin and calcitriol for precancerous and cancerous skin lesions. *Lancet* 1994;344:1510-1511.
53. Majewsky D, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol* 1995;131:1312-18.
54. Irajy F, Faghihi G. Epidermodysplasia verruciformis: association with isolated IgM deficiency and response to treatment with acitretin. *Clin Dermatol* 2000;25:41-43.

RESUMO

Os objetivos deste trabalho foram relatar quatro casos de Epidermodisplasia verruciforme diagnosticados e tratados pelo Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário – Universidade Federal de Santa Catarina, bem como realizar revisão da literatura à respeito do assunto.

Os casos 1 e 2 são pai e filho e aos dois anos de idade iniciaram com lesões de pele papulosas, hiperkeratóticas, de coloração rósea e semelhantes à verrugas vulgares. Os casos 3 e 4 são duas irmãs, filhas de um casamento consanguíneo, que na terceira década de vida iniciaram com lesões de pele papulosas, róseo-acastanhadas, descamativas e semelhantes à verrugas planas, sendo que a paciente do caso 3 desenvolveu carcinoma espinocelular em face.

A Epidermodisplasia é uma doença rara na qual há uma susceptibilidade anormal à infecção por certos tipos de papillomavírus, inclusive HPV-5 e HPV-8, relacionados ao desenvolvimento de carcinomas de pele. Geralmente é considerada autossômica recessiva. Aproximadamente 10% das famílias têm mais de um membro afetado e em torno de 10% dos pacientes com EV são frutos de relações consanguíneas.

É uma doença de caráter multifatorial envolvendo fatores genéticos, imunológicos, ambientais e virais. Possui expressão clínica polimorfa, com evolução crônica e progressiva, geralmente assintomática, com distribuição disseminada e simétrica e principalmente em áreas fotoexpostas. Sua histopatologia também é variável e os exames laboratoriais são normais.

A doença é normalmente vitalícia, embora tenham sido descritos casos de involução total. Não há ainda um tratamento específico, mas a substância que parece ter o melhor efeito é o etretinato via oral 1mg/kg/dia.

SUMMARY

The objectives of this work were relate four cases of Epidermodysplasia verruciformis diagnosed and treated by Serviço de Dermatologia do HU – Universidade Federal de Santa Catarina, as well as review literature about this subject.

Cases 1 and 2 are father and son who began since two years of age with papulous skin lesions, rosed colored and resembling simple warts. Cases 3 and 4 are sisters, daughters of a consanguineous marriage, who developed at the third decade skin lesions resembling plane warts.

EV is a rare genomatosis in which there is an abnormal susceptibility to infection with some papillomaviruses, like HPV-5 and HPV-8, related to skin carcinomas. Normally it is an autossomic recessive disease. Aproximately 10% of the families have more than one member affected and about 10% of the patients with EV are born of consanguineous relationships.

EV is a multifatorial disease involving genetics, immunology, environment and virus. Clinic is polimorfic with chronic and progressive evolution, generally assintomatic, with simetric and disseminated distribution and mostly in sunexposed areas. Histopathology is also variable and laboratory findings are normal.

This disease is normaly lifelong, although there are cases of total involution. There is not an especific treatment yet, but the drug which has the best effect is etretinete 1mg/kg/day.

**TCC
UFSC
CM
0459**

N.Cham. TCC UFSC CM 0459

Autor: Barbieri, Iananda

Título: Epidermodisplasia verruciforme (



972810155

Ac. 253608

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM