

Carcinoma epidermoide verrugoso asociado con infección por virus del papiloma humano

Alejandro Eduardo de Aguinaga-Inurriaga,¹ Verónica Ivette Xospa-Ríos,¹ Maud Messina-Robles,² Claudia Gabriela Sierra-Díaz³

Resumen

Se comunica el caso clínico de un paciente de 54 años de edad, originario de El Nayar, Nayarit, campesino, que consultó por una lesión de 20 años de evolución, localizada entre la primera y segunda falanges del cuarto dedo de la mano izquierda, que inició como una neoforación eritematosa, que fue aumentando de tamaño, con aspecto verrugoso hasta cubrir toda la cara dorsal del dedo y la cara anterior de la unión metacarpofalángica. El dedo afectado recibió frecuentemente traumatismos laborales, un factor de riesgo importante en este paciente. La lesión fue tratada con múltiples tratamientos tópicos no especificados, sin mejoría clínica. La biopsia reveló que se trataba de carcinoma epidermoide verrugoso asociado con infección por virus del papiloma humano, un tumor asociado con factores de riesgo ya conocidos, aunque su asociación con el VPH aún no es clara; existe evidencia en la que se ha tipificado el virus y se puede demostrar por medio de PCR (tipos 18 y 33, entre otros).

PALABRAS CLAVE: Carcinoma epidermoide verrugoso; infección por virus del papiloma humano.

Dermatol Rev Mex 2018 March;62(2):137-143.

Verrucous epidermoid carcinoma related to infection due to human papillomavirus.

Alejandro Eduardo de Aguinaga-Inurriaga,¹ Verónica Ivette Xospa-Ríos,¹ Maud Messina-Robles,² Claudia Gabriela Sierra-Díaz³

Abstract

This paper reports the clinical case of a 54-year-old patient from El Nayar, Nayarit, Mexico, peasant, who consulted for an injury of 20 years of evolution, located between the first and second phalanges of the 4th finger of the left hand, starting as an erythematous neoforment, which was improved in size with a warty appearance until covering the entire face of the finger and the anterior face of the metacarpophalangeal joint. The affected finger received frequent occupational traumas, an important risk factor in this patient. The lesion was treated with multiple unspecified topical treatments, without clinical improvement. The biopsy revealed that it was verrucous epidermoid carcinoma associated with human papillomavirus infection, a tumor associated with known risk factors, although its association with HPV is not yet clear; there is evidence in which the virus has been typed and can be demonstrated by PCR (types 18 and 33, among others).

¹ Médico residente de Medicina Interna egresado de la Universidad Autónoma de Nayarit.

² Dermatóloga egresada de la Universidad Nacional Autónoma de México.

³ Médico patólogo con posgrado en Citopatología. Egresada de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Hospital Civil de Tepic Dr. Antonio González Guevara, Tepic, Nayarit, México.

Recibido: octubre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia

Dr. Alejandro Eduardo de Aguinaga Inurriaga
medicina.interna.civil.tepic@gmail.com

Este artículo debe citarse como

De Aguinaga-Inurriaga AE, Xospa-Ríos VI, Messina-Robles M, Sierra-Díaz CG. Carcinoma epidermoide verrugoso asociado con infección por virus del papiloma humano. Dermatol Rev Mex. 2018 mar;62(2):137-143.

phalangeal junction. The affected finger received occupational injuries, an important risk factor in this patient. The lesion was treated with multiple unspecified topical treatments, without clinical improvement. A biopsy was performed revealing that it was a verrucous squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus infection, a tumor associated with known risk factors, although its association with HPV is still unclear, there is evidence in which the virus has been typed and can be demonstrated by means of PCR (types 18 and 33, among others).

KEYWORDS: *Verrucous squamous cell carcinoma; Human papillomavirus infection.*

ANTECEDENTES

El carcinoma verrugoso es un subtipo de carcinoma espinocelular caracterizado por tener mínima capacidad de metástasis e importante capacidad de invasión local. El término carcinoma verrugoso fue acuñado por Ackerman en 1948 como variante de carcinoma espinocelular poco agresiva que afectaba la cavidad oral. A reserva de que la patogénesis del carcinoma verrugoso se desconoce, se le relaciona con la infección del virus del papiloma humano (VPH), como tumores bien diferenciados, casi siempre sobre lesiones inflamatorias crónicas, que llegan a producir neoformaciones que pueden alcanzar grandes dimensiones, por lo que es un problema de diagnóstico diferencial con otras entidades morfológicamente similares.¹⁻⁷ El objetivo de este artículo es la revisión de este tema y representarlo brevemente por medio de un caso clínico.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 54 años de edad, campesino y artesano, originario y residente de Nayarit, de etnia huichol. En julio de 2017 acudió a la consulta de dermatología del Hospital Civil de Tepic Dr. Antonio González Guevara, con los

siguientes antecedentes de importancia: tabaquismo durante 15 años (índice tabáquico 7.5). Alcoholismo positivo ocasional; diagnosticado con tuberculosis pulmonar hacía 9 años, remitida con tratamiento primario y diabetes mellitus tipo 2, de 10 años de evolución, tratada con hipoglucemiante oral, en control actualmente. El paciente padecía una neoformación eritematosa en la cara dorsal de la unión de la primera y segunda falanges del cuarto dedo de la mano izquierda, de 20 años de evolución, que creció destacando su forma verrugosa, de aproximadamente 2 mm de diámetro, posteriormente creció hasta cubrir la cara dorsal del dedo (**Figuras 1 y 2**) y la cara anterior de la unión metacarpofalángica (**Figura 3**). Durante 20 años recibió múltiples traumatismos laborales y autoinducidos por prurito ocasional desde su inicio y aplicación de tratamientos tópicos no especificados, sin mejoría clínica aparente. Al momento de la revisión la lesión medía 10 x 3 cm de longitud, con fondo eritematoso, límites difusos, así como descamación en zonas periféricas. El resto de la exploración física sin alteraciones.

La biopsia incisional histopatológicamente reportó carcinoma epidermoide verrugoso, invasor a la dermis y concomitante con infección por virus del



Figura 1. Fotografía de la mano izquierda con lesión verrugosa en la segunda falange del cuarto dedo de la mano izquierda.



Figura 2. Neoformación verrugosa en la segunda falange del cuarto dedo de la mano izquierda.

papiloma humano, con inflamación crónica intensa en la dermis superior y profunda (**Figura 4**).

El paciente fue valorado por el servicio de Oncología médica donde se indicó tratamiento con radioterapia debido a que no había invasión al tejido óseo, se observaron resultados favorables con radioterapia de 56 Gy (Gray) con 6 MeV (megaelectrón-voltios) y un cono de 10 x 8 cm abierto con 20 sesiones (280 cGy por sesión), cinco días a la semana (de lunes a viernes), durante dos minutos cada una.

Comentario

Los diagnósticos presuntivos iniciales fueron: carcinoma epidermoide verrugoso por la estructura

de gran tiempo de evolución y las características morfológicas de la lesión; cromoblastomicosis, por el antecedente de múltiples traumatismos en el campo, tuberculosis tipo verrugosa, por el antecedente de haber padecido tuberculosis pulmonar y cáncer de origen a determinar por la biopsia debido a la exposición crónica a luz solar.

Se solicitaron radiografías de la mano para determinar la extensión de la lesión a partes contiguas, como hueso, misma que no se evidenció (**Figura 5**).

A pesar de ser uno de los tratamientos más prescritos y con alta posibilidad de recidiva, la radioterapia fue efectiva en este caso con remisión



Figura 3. Cara anterior de la unión metacarpofalángica con dermatosis verrugosa.

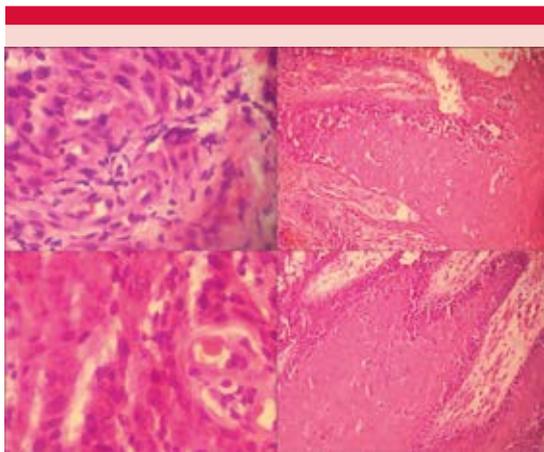


Figura 4. Carcinoma epidermoide verrugoso, invasor a la dermis, asociado con virus del papiloma humano, con inflamación crónica intensa en la dermis superior y profunda.

de las zonas verrugosas quedando únicamente el fondo eritematoso y ligera radiodermatitis

localizada, tratada actualmente con emolientes (Figuras 6 a 8).

DISCUSIÓN

Factores de riesgo atribuidos a carcinoma verrugoso

Entre los factores destacan los agentes químicos y físicos, como radiación UV, alcohol, tabaco, arsénico, radiaciones ionizantes, fototerapia; dermatosis inflamatorias crónicas como úlceras, quemaduras, cicatrices, lupus eritematoso discoide, liquen plano; inmunodepresión, tal es el caso de linfomas, leucemias, inmunodeficiencias, VIH; factores genéticos como xeroderma pigmentoso, epidermólisis ampollas hereditarias, enfermedad de Rothmund-Thompson, epidermodisplasia y verruciforme. A su vez, varios autores muestran la relación entre el carcinoma verrugoso y el consumo de tabaco. En general, todas estas sustancias parecen actuar como cocarcinógenos, si existe infección previa por VPH u otras lesiones de base que favorecen



Figura 5. Radiografía oblicua (A) y lateral (B) de la mano izquierda sin evidencia de invasión maligna al tejido óseo.



Figura 6. Mano izquierda después de haber recibido radioterapia con remisión de las zonas verrugosas, fondo eritematoso y ligera radiodermatitis.



Figura 7. Fotografía con acercamiento a la cuarta falange que evidencia remisión de carcinoma verrugoso.

la formación del tumor. En otras localizaciones, como la facial, se postula la radiación UV como inductor de estos tumores. Es difícil establecer la incidencia real al ser pocas las series largas publicadas. En nuestro país no se cuenta con una estadística confiable de esta rara variedad de tumor.¹

Virus del papiloma humano

Varios tipos del virus del papiloma humano (VPH) se han relacionado con el carcinoma verrugoso. Entre ellos se incluyen tipos de bajo riesgo (6 y 11) y de alto riesgo (16 y 18). Los tipos 6, 11, 16 y 18 se han hallado en el carcinoma verrugoso de mucosas y en el cutáneo. Su presencia no es constante y no todos los autores encuentran una relación clara.



Figura 8. Acercamiento a la cara anterior de la cuarta falange sin evidencia de tumor.

El ADN del VPH se integra al azar en el genoma de los queratinocitos facilitando la aparición

de neoformaciones debido a que permite la expresión de oncogenes que propician la transformación y degradación de genes (como lo son ras, Rb y p53), además de producir cambios en la estructuración de aminoácidos (tal es el caso del VPH 6) y proteínas, que provocan finalmente la inmortalidad celular y la progresión tumoral.²

Está documentada la relación del VPH 18 con neoplasias genitales malignas, como el carcinoma del cuello uterino, papulosis bowenoide, carcinoma escamoso genital y el carcinoma verrugoso genital tipo Buschke-Löwenstein, así como carcinoma verrugoso de pie ocasionado por VPH tipo 18.⁸

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos se localizan en las plantas, la región más afectada es la almohadilla plantar, seguida de los dedos y el talón. La forma vegetante o verrugosa casi siempre aparece sobre lesiones inflamatorias crónicas, como úlceras, heridas, cicatrices o traumatismos; estos últimos muy frecuentes en nuestro paciente. En términos clínicos se manifiesta como masas o tumores verrugosos, ovalados o redondeados que en su inicio pueden recordar a una verruga vulgar, pero que evolucionan con crecimiento exagerado en el que predomina el componente exófito que puede alcanzar grandes dimensiones con contenido en su seno de masas hiperqueratósicas de color marrón oscuro donde el paciente puede reportar un hoyo o masa con exudados espesos de color grisáceo, que provienen de múltiples tractos sinuosos.¹⁻³

Diagnóstico

El diagnóstico de carcinoma verrugoso es clínico e histopatológico. Se trata de una neoformación epitelial a expensas de una proliferación masiva de queratinocitos. En la capa córnea se evidencia intensa hiperqueratosis con focos de paraqueratosis. La epidermis se proyecta hacia la superficie

formando cordones de células tumorales que penetran la dermis y el tejido celular subcutáneo. En su trayecto conforman pseudoquistes y perlas córneas. Los queratinocitos tumorales son poco atípicos, con escasas figuras de mitosis, si bien pueden aparecer zonas aisladas de displasia celular intensa que pueden evolucionar a focos de auténtico carcinoma espinocelular. La coilocitosis es variable y puede ser muy intensa. La membrana basal está conservada con muy escasas áreas de disrupción focal. La dermis se muestra edematosa, con vasos dilatados y ectásicos e infiltrado inflamatorio de predominio linfohistiocitario.¹

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial se incluyen las verrugas vulgares, infecciones micóticas, como blastomicosis, cromoblastomicosis, coccidioidomicosis, neoplasias como dermatofibroma o mioblastoma de células granulosas, erupciones por fármacos (bromoderma, yododerma), quiste epidermoide, queratosis seborreica gigante, melanoma verrugoso, queratoacantoma gigante o subungueal, granuloma piógeno, poroma ecrico, epitelioma de células basales hiperqueratósico, xantoma verruciforme concomitante con carcinoma de células escamosas *in situ*.²

Tratamiento

El tratamiento de elección del carcinoma verrugoso es quirúrgico; sin embargo, existe evidencia que propone tratamiento tópico como imiquimod, con eficacia entre 50 y 60% y reduciendo recidivas en 13-19%, pero aun con resultados dispares; 5-fluorouracilo oclusivo (incluso en combinación con imiquimod), e hipertermia, pero con resultados realmente pobres. Los retinoides orales consiguieron la remisión completa en un paciente con múltiples carcinomas verrugosos en el dorso y en la planta de los pies y existen estudios donde se reporta remisión en combinación con terapia fotodinámica. La

administración de interferón alfa intralesional ha dado resultados discordes desde tasas de curación de incluso 76%, hasta casos con falla del tratamiento. La quimioterapia con metotrexato, 5-fluorouracilo, cisplatina y bleomicina produce buenos resultados. En los casos donde no hay displasia grave, se puede iniciar con un inmunomodulador para reducir el número y el volumen de lesiones, así como la actividad viral para que se reduzca la capacidad del VPH para formar nuevas verrugas, y posteriormente eliminarlas con ablación quirúrgica o decantarse por medios alternativos, como cidofovir, tópico o intralesional, terapia fotodinámica o ingenol mebutato tópico, un nuevo medicamento aprobado por la FDA que a pesar de estar indicado para el tratamiento cutáneo de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos, ha dado resultados favorables en este tipo de enfermedades y en verrugas genitales aún en investigación.^{8,9}

En el ámbito quirúrgico, si es posible con cirugía de Mohs, se tiene evidencia de 98% de curación, con técnicas variadas con amplia escisión quirúrgica (27%) e incluso la amputación (10%). La radioterapia se ha prescrito en casos aislados; sin embargo, otros autores mencionan que no debe prescribirse porque favorece una rápida y agresiva transformación anaplásica. Las recurrencias son frecuentes independientemente del tratamiento administrado, alcanzan hasta 18 a 28% tras la cirugía. Si se demuestra extensión al hueso por medio de estudios de imagen, la amputación puede ser necesaria.¹

Pronóstico

En un inicio la lesión crece lentamente, pero luego de varios años su crecimiento se vuelve agresivo convirtiéndose en una gran masa que puede invadir el hueso. Las metástasis locorregionales y a distancia son raras. El potencial de metastatización es bajo, pero localmente puede

invadir de manera profunda y afectar estructuras vecinas, como tendones, periostio y hueso.¹

CONCLUSIÓN

Los carcinomas verrugosos son tumores bien diferenciados que causan grandes problemas de diagnóstico diferencial con otras enfermedades morfológicamente similares. Concluimos que no pueden menospreciarse los hallazgos clínicos que parecen mínimos porque a pesar de su aspecto inicial, con el tiempo este tumor crece de manera persistente y es resistente a múltiples tratamientos (característico de un carcinoma), por lo que debe realizarse siempre una biopsia profunda considerando esta posibilidad diagnóstica. Asimismo, implica gran atención en la práctica dermatológica en aspectos de profilaxis y tratamiento que se han estado desarrollando en la última década contra el VPH.

REFERENCIAS

1. González VD, García J, Rodríguez L, Toribio J. Carcinoma verrucoso. *Piel* 2010;25(2):81-90.
2. Quesada E, Hidalgo B, Granados C, Rodríguez G. Carcinoma verrucoso. *Acta Méd Costarric* 2004;46(3):145-148.
3. Arenas R. Carcinoma epidermoide. En: *Dermatología: atlas, diagnóstico y tratamiento*. 5ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2013;754-59.
4. Quelquejeu M, Monge A. Carcinoma verrucoso: a propósito de un caso. *Rev Méd Cient* 2003;16(1):49-51.
5. Zanini M, Wulkan C, Paschoal F, Maciel M, Machado C. Carcinoma verrucoso: una variante clínico-histopatológica de carcinoma espinocelular. *An Bras Dermatol* 2004;79(5):619-21.
6. Wolff K, Johnson RA. Infecciones virales de piel y mucosas. En: *Fitzpatrick: Atlas en Color y Sinopsis de Dermatología Clínica*. 6ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2014;787-94.
7. Alam M, Caldwell J, Eliezri Y. Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: Literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol* 2002;48(3):385-393.
8. Floristán M, Feltes, Sáenz J, Herranz P. Carcinoma verrucoso del pie asociado a virus de papiloma humano tipo 18. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(5):433-5.
9. Beá S, Ballesteros J. Actualización en el manejo de las verrugas. 1ª ed. Madrid España: Sanidad y Ediciones; 2015;3-15.