

Aspectos Clínicos da Epidermodisplasia Verruciforme* *Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis**

Walmar Roncalli Pereira de Oliveira¹Cyro Festa Neto²Stephen K Tyring³

Resumo: FUNDAMENTOS – A epidermodisplasia verruciforme (EV) é genodermatose rara, caracterizada por infecção disseminada por tipos específicos de vírus papiloma humano (HPV), desenvolvimento de tumores cutâneos malignos e distúrbios imunológicos.

OBJETIVOS – Correlacionar aspectos clínicos em 13 doentes com EV, na tentativa de contribuir para melhor conhecimento da enfermidade.

MÉTODOS – Avaliação clínica de 13 doentes com EV durante o período de três anos. O diagnóstico clínico foi confirmado pelo exame histopatológico e imuno-histoquímico.

RESULTADOS – A EV teve início na infância com lesões de verruga plana-símile e/ou máculas eritematosas na face e região cervical. A consanguinidade foi observada na maioria dos doentes (12/13). Clinicamente, o polimorfismo das lesões foi intenso, caracterizado por lesões de verruga plana-símile, pitíriase versicolor-símile, máculas eritematosas e lesões de queratose seborréica-símile. A transformação maligna das lesões foi observada em oito doentes (62%). O crescimento tumoral provocou perda tecidual importante em 50% dos casos, e em 25% foi registrado óbito pelas metástases.

CONCLUSÕES – A EV apresenta alta incidência familiar e provável transmissão autossômica recessiva. O intenso polimorfismo clínico das lesões não afeta o couro cabeludo e mucosas. A apresentação clínica “maligna” foi a mais freqüente (62%), seguida pela “benigna” (23%) e “mista” (15%). Os tumores cutâneos malignos são freqüentes, múltiplos, destrutivos, geram metástases e provocam morte.

Palavras-chave: Epidermodisplasia verruciforme; papillomavirus humano.

Summary: BACKGROUND - Epidermodysplasia verruciformis (EV) is a rare genodermatosis characterized by disseminated infection caused by specific types of human papillomavirus (HPV), development of cutaneous malignant tumors and immunological disturbances.

OBJECTIVES - To correlate the clinical features of a group of 13 patients with EV aiming to contribute to knowledge of disease.

METHOD - The clinical evaluation of 13 EV patients during 3 years. The clinical diagnosis was confirmed by histopathological and immunohistochemical findings.

RESULTS - The EV began in childhood with flat warts and/or erythematous macules on the face and neck. The parental consanguinity was observed in most patients (12/13). Clinically the lesions were highly polymorphic with flat wart-like lesions, pityriasis versicolor-like lesions, erythematous macules and seborrheic keratoses-like lesions. The malignant conversion of lesions occurred in 8 patients (62%). The tumor growth provoked heavy tissue loss in 50% of patients, and metastatic tumors caused death in 25%.

CONCLUSIONS: The EV presents high familial incidence and an autosomal recessive mode of inheritance. The high polymorphism clinical doesn't affect the scalp and mucous membrane. The most frequent clinical manifestation is the “malignant” (62%), followed by “benignant” (23%) and “mixed”(15%). The cutaneous tumors are frequent, multiple, destructive, metastasize and cause death.

Key words: Epidermodysplasia verruciformis; papillomavirus, human.

Recebido em 19.01.2001. / Received in January, 19th of 2001.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 02.04.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in April, 2nd of 2002.

* Trabalho realizado no Ambulatório de Oncologia Cutânea do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo / Work done at “Ambulatório de Oncologia Cutânea do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”

¹ Pós-graduando - nível doutorado do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Departamento de Microbiologia e Imunologia da Universidade do Texas Medical Branch, Galveston, Texas, EUA / Post-graduate doctoral candidate, Medical Faculty Dermatology Department of “Universidade de São Paulo” and Department of Microbiology and Immunology, the University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, EUA.

² Professor Doutor da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP / Ph.D., Professor at the USP Medical Faculty Dermatology Department.

³ Professor Doutor do Departamento de Dermatologia e do Departamento de Microbiologia e Imunologia da Universidade do Texas Medical Branch, Galveston, Texas, EUA / Ph.D., Department of Dermatology and Department of Microbiology and Immunology, the University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, EUA

©2002 by Anais Brasileiros de Dermatologia

INTRODUÇÃO

A epidermodisplasia verruciforme (EV) é genodermatose rara, caracterizada pela susceptibilidade à infecção por tipos distintos de papilomavírus humanos (HPV).^{1,2,3} Os vírus encontrados na EV são em sua maioria específicos da doença, sendo denominados HPVs associados à EV (HPVEV).^{4,5} A enfermidade inicia-se usualmente na infância, entre os cinco e os 11 anos de idade, manifestando-se por múltiplas lesões de verrugas planas-símile e/ou máculas semelhantes à pitíriase versicolor (PV).^{6,7,8} Após a terceira década de vida, cerca de 30 a 50% dos doentes podem desenvolver câncer da pele, frequentemente múltiplos e preferencialmente nas áreas de intensa exposição solar.^{5,8,9} A doença apresenta alterações imunológicas sobretudo da imunidade mediada por células.^{4,10} Essa deficiência imunológica parece ser local e específica, e a presença de polimorfismos genéticos no complexo maior de histocompatibilidade (MHC) determina apresentação inadequada de antígenos específicos do HPV a suas células de defesa.¹¹⁻¹⁵ Os doentes desenvolvem infecção disseminada e de longa duração pelo HPV, a qual tardiamente pode desencadear distúrbios inespecíficos de sua imunidade celular.^{2,16,17} Neste trabalho, os autores realizaram o estudo clínico de 13 doentes de EV no Ambulatório de Oncologia Cutânea do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

PACIENTES E MÉTODOS

No Ambulatório de Oncologia Cutânea do HCFMUSP, foram acompanhados 13 doentes de EV durante o período de três anos.

O diagnóstico foi realizado por meio de anamnese, exame clínico, exame anatomopatológico e imuno-histoquímica.

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

A história clínica de cada doente foi realizada procurando identificar os principais fatores que poderiam influenciar o curso da enfermidade. Mediante as informações obtidas foram feitos os heredogramas.

Foi realizado, inicialmente, exame físico geral, seguido por exame dermatológico completo. Os doentes foram examinados mensalmente.

EXAME HISTOPATOLÓGICO

As lesões cutâneas benignas de morfologia variada e os tumores cutâneos foram total ou parcialmente retirados por excisão cirúrgica ou *punch* de 4mm e submetidos ao exame anatomopatológico, tendo os preparados sido corados pela técnica da hematoxilina-eosina.

IMUNO-HISTOQUÍMICA (IHQ)

O método empregado foi o de Streptavidina-Biotina. Utilizou-se o anticorpo Rabbit Antiovino Papillomavirus (BPV-1), por não causar reação falso-positiva com o DNA tecidual humano.

INTRODUCTION

Epidermodysplasia verruciformis (EV) is a rare genodermatosis, characterized by susceptibility to infection in distinct types of human papillomavirus (HPV).^{1,2,3} The viruses found in EV are mainly specific to the disease, and are called HPV associated with EV (HPVEV).^{4,5} The infirmity is usually initiated in infancy between ages five and eleven, and is manifested by multiple flat wart-like lesions and/or pityriasis versicolor-like macules (PV).^{6,7,8} After the third decade of life, roughly 30 to 50% of patients may develop skin cancer, which is frequently multiple and most commonly found in the areas of intense sun-exposure.^{5,8,9} The disease shows immunological alterations especially of cell-mediated immunity.^{4,10} This immunological deficiency appears to be local and specific, and the presence of genetic polymorphism in the major histocompatibility complex (MHC) determines the inadequate presentation of HPV and its defense cells.¹¹⁻¹⁵ Patients developed disseminate and long-term infections due to HPV, to which unspecific disturbances of its cellular immunity can link subsequently up.^{2,16,17} In this paper, the authors carried out a clinical study of 13 EV patients at the Ambulatório de Oncologia Cutânea (Cutaneous Oncology Outpatient's Clinic) of the Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina at Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

PATIENTS AND METHODS

At the HCFMUSP Cutaneous Oncology Outpatient's Clinic, 13 patients were given follow-up treatment over a three-year period.

The diagnosis was performed by means of medical history taking, clinical, and anatomopathologic and immunohistochemical examination.

MEDICAL HISTORY TAKING AND PHYSICAL EXAMINATION

The clinical history of each patient was raised by attempting to identify the main factors that may have influenced the course of the infirmity. The following heredograms were compiled based on the information obtained.

General physical examination was carried out initially, followed by a complete dermatological examination. Patients were examined monthly.

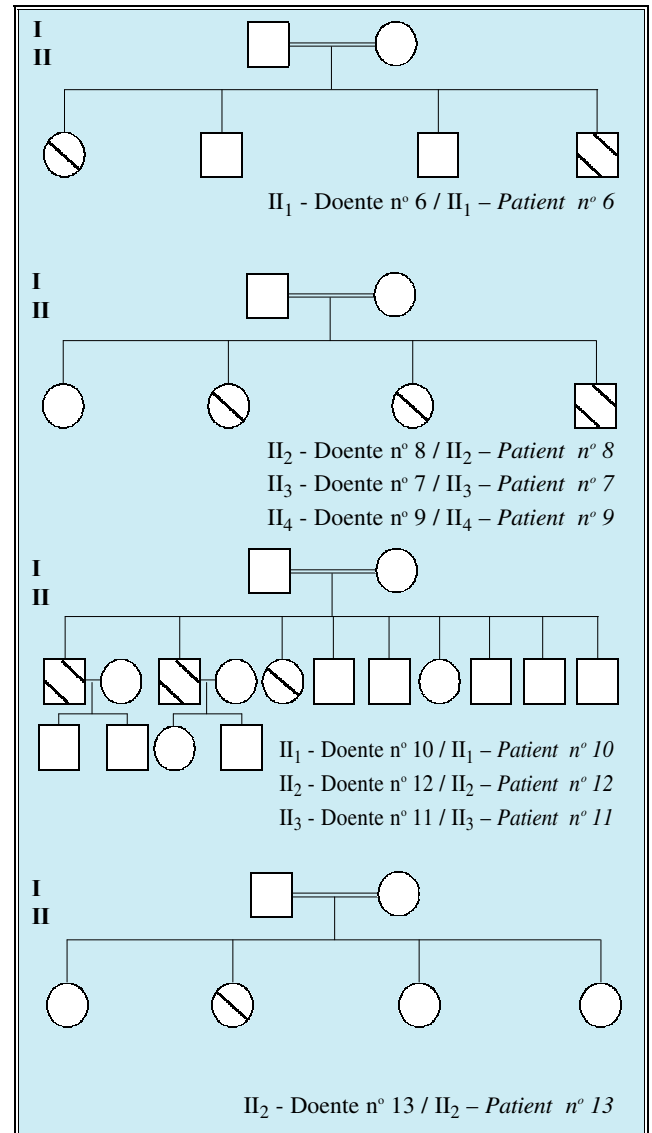
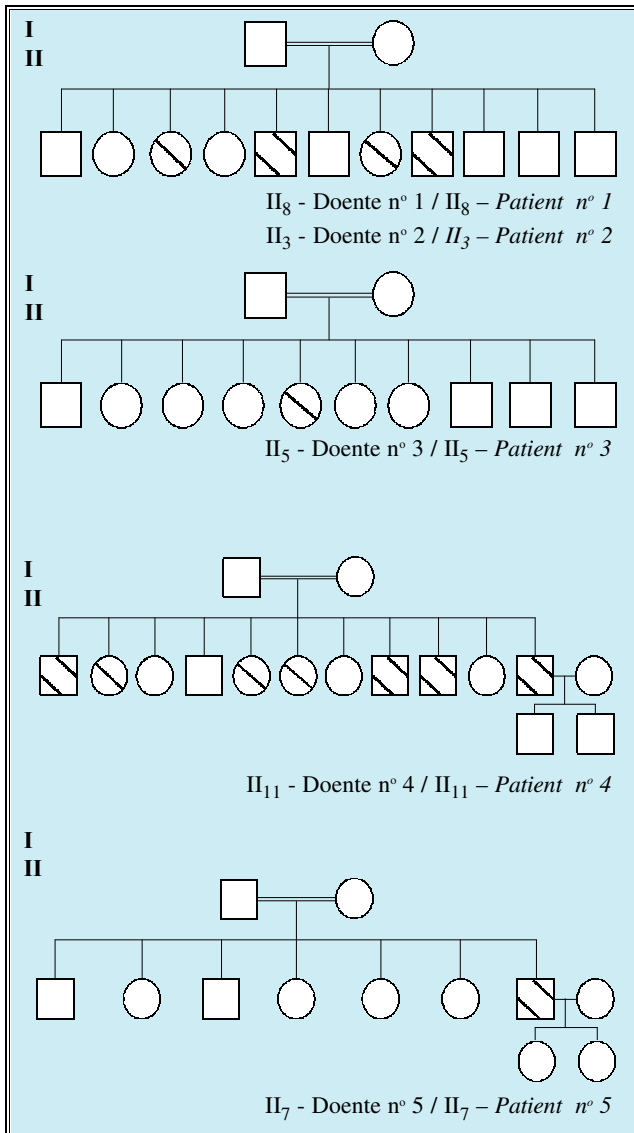
HISTOPATHOLOGICAL EXAM

Benign cutaneous lesions of varied morphology and the cutaneous tumors were entirely or partially removed by excision surgery or 4-mm punch biopsy, and submitted to anatomopathological examination, preparations were made using the hematoxiline-eosine staining technique.

IMMUNOHISTOCHEMISTRY (IHC)

The method employed was Streptavidin-Biotin. The Rabbit Antiovino Papillomavirus (BPV-1) antibody was used to avoid causing a false positive reaction in human DNA tissue.

Heredogramas / Heredograms



Os achados da IHQ mostraram que os antígenos do HPV estão localizados no núcleo das células do terço superior do epitélio, observando-se precipitados de cor castanho-dourada conferida pelo cromógeno no núcleo dessas células.¹⁸

É método sensível nas lesões benignas produtivas, porém apresenta menor sensibilidade nos tecidos displásicos,¹⁸ o que se deve ao fato de grande quantidade de DNA viral livre presente nas lesões benignas ser progressivamente incorporada ao DNA da célula do hospedeiro no processo de transformação carcinomatosa.^{1,33}

Esse método foi realizado em 23 amostras da pele dos doente de EV.

RESULTADOS

Avaliação clínica – A faixa etária dos doentes estava entre 14 e 40 anos. A consangüinidade foi observada em 12 enfermos, dos quais 10 apresentavam pelo menos um irmão

The IHC findings showed the HPV antigens are located in the cell nucleus of the third superior of the epithelium, observing the brownish-gold colored precipitins caused by cromogen in the nucleus of these cells.¹⁸

It is a method sensitive to productive benign lesions, but shows less sensitivity to the dysplastic tissues.¹⁸ This is due to the fact of the large amount of free viral DNA present in the benign lesions that are to be progressively incorporated into the DNA of the host cell during the process of carcinomatous transformation.^{1,33}

This method was performed on 23 skin samples of EV patients.

RESULTS

Clinical Evaluation – The age range of patients was between 14 and 40 years. Consanguinity was observed in 12 patients, of which 10 had at least one sibling affected by

afetado pela doença. Doze doentes apresentaram exposição crônica ao sol, estimada em superior a 10 anos de duração. A doença teve início na infância, com lesões tipo verruga plana ou mácula eritematosa, principalmente na face e região cervical. As lesões mostraram intenso polimorfismo clínico com distribuição difusa, porém poupando couro cabeludo e mucosas. As lesões de queratose seborréica-símile, presentes em 46% dos casos, estavam localizadas principalmente na frente, na região cervical e no tórax. Prurido e ardor foram referidos ocasionalmente e associados com a exposição solar. Foi observado retardo mental em três doentes (23%). Esses dados estão resumidos na tabela 1.

Os tumores cutâneos malignos foram detectados em oito doentes (62%), sendo a média de idade para o aparecimento da primeira lesão 25 anos. Em todos, as lesões malignas iniciais desenvolveram-se na frente, com quadro clínico e histopatológico de carcinoma espinocelular. Os doentes desenvolveram múltiplos tumores e numerosas lesões de queratose actínica-símile nas áreas cutâneas de maior exposição solar. Em 50% dos casos foi observado crescimento tumoral invasivo com perda tecidual importante, e em 25%, presença de metástases para linfonodos e mama. Esses dados estão resumidos na tabela 2.

Achados histopatológicos – Nas lesões da forma benigna, observou-se a presença de grandes células claras, displásicas, com núcleos vacuolizados e citoplasma com proeminentes grânulos de querato-hialina (efeito citopático viral), nas camadas superiores do epitélio. Nas lesões de verruga plana-símile da forma maligna o efeito citopático viral foi semelhante, porém iniciava-se na camada suprabasal e estendia-se às camadas superiores do epitélio.

As lesões de queratose seborréica-símile tinham o efeito citopático viral da EV associado aos achados histopatológicos característicos desse tipo de lesão. As lesões malignas mostraram principalmente quadro histológico de disqueratose de Bowen e carcinoma espinocelular.

Imuno-histoquímica (IHQ) – As verrugas planas-símeles de todos os doentes tiveram resultados positivos. As lesões de queratose seborréica-símile e de carcinoma escamoso do doente número 9 e a lesão de doença de Bowen do doente número 12 também obtiveram resultados positivos.

DISCUSSÃO

A EV é uma genodermatose caracterizada por infecção disseminada pelo HPV, freqüente transformação maligna de suas lesões e alterações imunológicas.^{14,15} É considerada o primeiro modelo no homem de carcinogênese cutânea induzida pelo HPV.^{1,4}

A doença não apresenta distribuição preferencial quanto a sexo ou raça.^{7,9,19} Neste estudo houve distribuição igual entre os sexos e maior incidência na raça branca, porém o grupo é pouco numeroso para inferências sobre esses aspectos.

A EV pode ser familiar ou esporádica.¹² É pertinente a participação de fatores genéticos na EV, determinando

the disease. Twelve patients had chronic sun-exposure, estimated to be more than 10 years in duration. The onset of the disease occurred during infancy, with flat wart-like lesions or erythematous macules mainly on the face and cervical region. The lesions showed intense clinical polymorphism with diffuse distribution, but it was preserved by the scalp and mucosae. The seborrheic keratoses-like lesions, present in 46% of cases, were found mainly on the forehead, in the cervical region and thorax. Pruritus and ardor (urinae) were referred to occasionally and associated with sun-exposure. Mental retardation was observed in three patients (23%). These data are summarized in table 1.

The malignant cutaneous tumors were detected in eight patients (62%), 25 years being the average age for appearance of the first lesions. In all, the initial malignant lesions developed on the forehead with a clinical and histopathologic form of squamous cell carcinoma. The patients developed multiple tumors and numerous actinic keratose-like lesions in cutaneous regions most exposed to the sun. In 50% of cases, invasive tumor growth was observed with important tissue loss. In 25%, the presence of metastasis was observed for lymphonodes and the breasts. These data have been summarized in table 2.

Histopathological Findings – In the benign lesions, the presence of large clear and dysplastic cells was observed with vacuolated nuclei and cytoplasm with prominent granules of kerato-hyaline (viral cytopathic effect), in the upper layers of the epithelium. In the flat wart-like lesions of malignant form, the cytopathic viral effect was similar, but it was initiated in the suprabasal layer and extended to the upper layers of the epithelium.

The seborrheic keratose-like lesions showed the cytopathic viral effect of the EV, associated with the histopathologic findings characteristic of this type of lesion. The malignant lesions present mainly histological forms of Bowen's dyskeratosis and spinocellular carcinoma.

Immunohistochemistry (IHC)–The flat wart-like lesions of all the patients showed positive results. The seborrheic keratosis-like and squamous cell carcinoma lesions of patient number 9 and the Bowen's disease lesion of patient number 12 also showed positive results.

DISCUSSION

EV is a genodermatosis characterized by infection disseminated by HPV, frequent malignant transformation of its lesions and immunological alterations.^{14,15} It is considered the first model in human beings of cutaneous carcinogens induced by HPV.^{1,4}

The patient showed no preferential distribution as to sex or race.^{7,9,19} In this study, there was equal distribution between the sexes and a higher incidence in Caucasians, but the group is too small to be able to infer anything about these aspects.

EV may be familial or sporadic.¹² Participation of genetic factors in EV is pertinent, as they determine the

Tabela 1: dados gerais dos doentes portadores de epidermodisplasia verruciforme.
 Table 1: general data of patients with epidermodysplasia verruciformis.

Doente Patient	Idade Age	Sexo Sex	Cor Color	Tipo da pele Skin Type	Exposição crônica ao sol Chronic sun-exposure	Consanguinidade Consanguinity	Outros casos na família Other family cases	Início da doença (idade) Onset of disease (age)	Tipo da lesão inicial Initial lesion type	Localização da lesão inicial Initial lesion site
01	28	F	Br / Wh	III	Sim / Yes	Sim / Yes	Sim / Yes	8	NR / NR	NR / NR
02	34	M	Pdo / Pdo	IV	Sim / Yes	Sim / Yes	Sim / Yes	4	ME / EM	Face / Face
03	33	M	Pdo	V	Sim / Yes	Sim / Yes	Não / No	11	VP / FV	Dorso das mãos e pés Back of the hands and feet
04	37	F	Br / Wh	III	Sim / Yes	Sim / Yes	Sim / Yes	10	VP / FV	Perna direita Right foot
05	31	F	Br / Wh	III	Sim / Yes	Sim / Yes	Não / No	4	ME / EM	Região cervical Cervical region
06	40	M	Pdo / Pdo	IV	Sim / Yes	Sim / Yes	Sim / Yes	3	ME / EM	Face / Face
07	19	M	Ne./ Bl.	VI	Sim / Yes	Sim / Yes	Sim / Yes	11	VP / FV	Face / Face
08	20	M	Ne./ Bl.	VI	Sim / Yes	Sim / Yes	Sim / Yes	6	VP / FV	Face / Face
09	14	F	Ne./ Bl.	VI	Sim / Yes	Sim / Yes	Sim / Yes	4	VP / FV	Face / Face
10	32	F	Br / Wh	II	Sim / Yes	Sim / Yes	Sim / Yes	5	ME / EM	Região cervical Cervical region
11	21	M	Br / Wh	II	Sim / Yes	Sim / Yes	Sim / Yes	3	ME / EM	Região cervical Cervical region
12	31	F	Br / Wh	II	Sim / Yes	Sim / Yes	Sim / Yes	6	ME / EM	Região cervical Cervical region
13	30	M	Br / Wh	III	Não / No	Sim / Yes	Não / No	12	VP / FV	Pododáctilos Toes
Doente Patient	Tipo e localização das lesões Type and site of lesions						Sintomas Symptoms	Outras lesões associadas ao HPV Other HIV-associated lesions	Alterações mentais Mental changes	Tumores cutâneos Cutaneous Tumors
01	VP- dorso das mãos e pés. / FV- back of the hands and feet. PV- região cervical e membros superiores. / PV- cervical region and upper limbs PED- tronco e membros. / ESP- trunk and limbs.						Não / No	Verruga vulgar e Queratose seborréica / Verruca vulgaris and Seborrheic Keratosis	Não / No	Sim / Yes
02	VP- dorso das mãos e pés. / FV- Back of the hands and feet. PV- região cervical e membros. / PV- Cervical region and limbs. PED - tronco e membros. / ESP - trunk and limbs.						Não / No	Queratose seborréica Seborrheic keratosis	Não / No	Sim / Yes
03	VP- face e extremidades dos membros. / FV- face and limb extremities. PV- região dorsal. / PV- back region.						Sim / Yes	Verruga plantar e Queratose seborréica / Plantar Verruca and Seborrheic Keratosis	Não / No	Não / No
04	VP- extremidades dos membros. / PV- limb extremities.						Sim / Yes	Verruga plantar Verruca plantar	Não / No	Não / No
05	VP - extremidades dos membros. / FV - limb extremities. PV - tronco e região cervical. / PV - trunk and cervical region. PED - abdominal e região dorsal. / ESP - abdominal and back region.						Sim / Yes	Queratose seborréica Seborrheic keratosis	Não / No	Sim / Yes
06	VP e PV - distribuídas difusamente. / FV and PV - diffusely distributed.						Não / No	Não / No	Não / No	Sim / Yes
07	VP - face, membros e tronco. / FV - face, limbs and trunk.						Não / No	Não / No	Sim / Yes	Não / No
08	VP - face, membros e tórax. / FV - face, limbs and thorax. PV - dorso e membros superiores. / PV - back and upper limbs.						Não / No	Não / No	Sim / Yes	Não / No
09	VP- face, membros e tronco. / FV- face, limbs and trunk.						Não / No	Não / No	Sim / Yes	Não / No
10	VP - dorso das mãos e pés. / FV - Back of the hands and feet. PV - tronco e membros. / PV - trunk and limbs. PED - tronco e porções proximais dos membros / ESP - trunk and close parts of the limbs						Não / No	Verruga palmar e plantar Palmoplantar verruca.	Não / No	Sim / Yes
11	VP - face, membros e região genital. / FV - face, limbs and genital region. PV - face, tronco e região cervical. / PV - face, trunk and cervical region. PED - face, tronco e membros. / ESP - face, trunk and limbs.						Não / No	Queratose seborréica Seborrheic keratosis	Não / No	Sim / Yes
12	VP - face e dorso das mãos e pés. / FV - face and back of the hands and feet. PV - face e tronco. / PV - face and trunk. PED - face, tórax, abdome e membros. / ESP - face, thorax, abdomen and limbs.						Sim / Yes	Queratose seborréica Seborrheic keratosis	Não / No	Sim / Yes
13	VP - dorso dos pés. / FV - back of the feet. PV- tronco. / PV- trunk. PED - tórax e dorso. / ESP - thorax and back.						Não / No	Verruga vulgar Verruca vulgaris	Não / No	Sim / Yes

Nota: M= masculino / F= feminino / Br = branca / Pd = parda / Ne = negra / VP = verruga plana / PV = pitíriase versicolor / ME = mácula eritematosa / PED = placas eritemato-escamosas / NR = não referida. / Note: M= male / F= female / Wb = white / Pd = pardo / Bl = black / FV = flat verruca / PV = Pityriasis versicolor / EM = Erythematous macula / ESP = erythematous-squamous plaques / NR = Not reported.

Tabela 2: dados referentes aos portadores de epidermodisplasia verruciforme com tumores cutâneos
 Table 2:-data on carriers of epidermodysplasia verruciformis with cutaneous tumors

Doente Patient	Idade de aparecimen- to do 1º tumor (anos) Age when first tumor appeared (in years)	Tipo clínico e localização do 1º tumor Clinical type and site of the first tumor	Tipo Histológico do 1º tumor Histologic type of the first tumor	Tipos clínicos e localização dos tumores cutâneos Clinical type and site of the cutaneous tumors
01	27	DB no antebraço E BD on the L forearm	CEC "in situ" "in situ" SCC	QA- frente e dorso AK- front and back
02	29	CEC no dorso nasal SCC on the dorsal nasal	CEC bem diferenciado Well-differentiated SCC	CEC-ombro E - CEC- região malar E - DB-tórax - CEC-tórax DB- região frontal E - CEC- dorso - QA- pré-esternal SCC-L shoulder -BD-thorax - SCC- L malar region SCC-thorax - BD- L forehead region - SCC- back - AK- presternal
05	26	CEC na região da frente SCC on the forehead region	CEC grau II superficial e invasivo Superficial and invasive SCC Stage II	DB- pálpebra E - QA -face e V do decote BD - L eyelids - AK - face and V of the low neck
06	23	CEC na região da frente SCC on the forehead region	CEC SCC	DB -dorso - CEC - dorso nasal - QA - face, V do decote e membros superiores BD - back - SCC - dorsal nasal - AK - face, V of the low neck and upper limbs
10	27	CEC na região da frente SCC on the forehead region	Carcinoma metatípico invasivo Invasive metatypic carcinoma	DB - dorso - CEC - antebraço D - CEC - escápula E - CBC - supraciliar D - CBC - pré-auricular - CBC - ombro D QA- face, V do decote e membros superiores BD - back - SCC - R forearm - SCC - L scapular BSS - R superciliary - BCC - preauricular - BCC - R shoulder AK- face, V of the low neck and upper limbs
11	20	CBC na região dorsal E BCC on the L back region	CBC superficial CBC superficial	DB - dorso - QA - face e dorso DB - dorso - QA - face e dorso
12	28	CEC - região supraclavicular E CBC - tórax CEC - região supraclavicular E CBC - tórax	CEC grau II CBC ulcerado e queratótico CEC grau II CBC ulcerado e queratótico	CBC - pré-esternal - QA - frente e tórax CBC - pré-esternal - QA - frente e tórax
13	23	CEC na frente D e temporal E CEC na frente D e temporal E	CBC na frente - CBC metatípico na região temporal CBC na frente - CBC metatípico na região temporal	CEC - frente D sobre enxerto QA - frente D, temporal D e retroauricular superior E. CEC - frente D sobre enxerto QA - frente D, temporal D e retroauricular superior E.
Doente Patient	Tipo Histológico Histologic type	Capacidade de invasão dos tumores (localização nos tecidos) e formação de metástases Invasive behavior of the tumors (located in the tissues) and metastasis formation	Radioterapia Radiotherapy	
01	QA bowenóide Bowenoid AK		Não No	
02	CEC invasivo - Carcinoma "in situ" CEC bem diferenciado - CEC invasivo Carcinoma "in situ" - CEC invasivo QA bowenóide - / Invasive SCC "in situ" carcinoma - well-differentiated SCC invasive SCC - "in situ" carcinoma invasive SCC - bowenoid AK	CEC na região malar E - tecido subcutâneo e musculatura da face SCC in the L malar region - subcutaneous tissue and musculature of the face	Sim Yes	
05	CEC "in situ" - QA bowenóide "in situ" SCC - bowenoid KA		Não No	
06	CEC "in situ" - CEC grau II - QA bowenóide "in situ" SCC - SCC stage II - AK bowenoid	CEC na asa nasal E - cartilagem e região malar E. SCC on the L nasal wing - cartilage and L malar region.	Sim Yes	
10	CEC "in situ" - CEC grau II - III - CEC grau III CBC queratótico - CBC esclerodermiforme CBC esclerodermiforme - QA com displasia moderada "in situ" SCC - SCC stages II-III - SCC stage III Keratotic BCC - sclerodermiform BCC sclerodermiform BCC - AK with moderate dysplasia	CEC na frente - perióstio. - CEC antebraço- tecido ósseo CBC pré-auricular- perineuro, pericôndrio e vascular. SCC on the forehead - periostitis. - SCC forearm bone tissue Preauricular BCC- perineural, perichondrial and vascular.	Não No	
11	CEC padrão bowenóide - QA sem sinais de displasia Standard bowenoid SCC - AK without signs of dysplasia		Não No	
12	CBC metatípico - QA bowenóide Standard bowenoid SCC - AK without signs of dysplasia		Não No	
13	CEC espinocelular invasivo grau III - QA bowenóide Invasive spinocellular SCC stage III - Bowenoid AK	CEC na frente D - tecido ósseo, conteúdo orbitário e meninges. SCC on the R forehead - bone tissue, orbit content and meninges.	Sim Yes	

CBC = carcinoma basocelular / CEC = carcinoma espinocelular / DB = Doença de Bowen / QA = queratose actínica / D = direito / E = esquerdo
 BCC = Basocellular carcinoma / SCC = Spinocellular carcinoma / BD = Bowen's Disease / AK = actinic keratosis / R = right / L = left

a infecção por tipos distintos de HPV (HPVEV e HPV 3 e/ou 10). A elevada incidência familiar, as ligações consanguíneas freqüentes, a ocorrência entre irmãos e o infreqüente acometimento em gerações sucessivas levaram grande parte dos autores a considerar a doença de transmissão autossômica recessiva, embora haja relatos de possível herança recessiva ligada ao cromossomo X.^{6,20,21}

Dos 13 doentes estudados, eram irmãos os de número 1 e 2, 8 e 9, e 10, 11 e 12, perfazendo o total de oito casos familiares. Os doentes 4 e 6 referiram irmãos com EV. Apesar de Androphy et al.²¹ considerarem a forma esporádica a de maior ocorrência, ela só foi encontrada em três doentes.

Cerca de 10% dos doentes de EV são fruto de casamentos consanguíneos.^{6,20} Neste estudo, entretanto, os autores observaram que apenas o doente 6 não era fruto de casamento consanguíneo. Não houve relato de acometimento em ascendentes, sugerindo que a forma de transmissão dos casos aqui relatados é provavelmente autossômica recessiva.

A doença inicia-se freqüentemente na infância, embora tenham sido descritos inícios mais precoces (após ao nascimento) e mais tardios (terceira e quarta décadas).^{6,7,17} Nos doentes analisados, o início variou dos três aos 12 anos de idade.

A lesão inicial mais freqüente é do tipo verruga plana-símile, localizada principalmente no dorso das mãos.^{6,22} As máculas tipo PV, características da doença, desenvolvem-se alguns anos após a primeira lesão.⁶ São inicialmente eritematosas, porém hipocrômicas nos estágios tardios da doença.^{20,23} No seguimento aqui apresentado, 46% dos doentes tiveram como lesões iniciais tanto verrugas planas-símiles como máculas eritematosas, localizadas principalmente na face e região cervical.

O quadro clínico da EV pode apresentar-se só com verrugas planas, associadas aos HPV não-oncogênicos 3 e/ou 10, sendo denominada de "forma benigna", ou expressar-se de modo polimorfo com tendência à malignização, associada a múltiplos HPVEVs (alguns oncogênicos), denominando-se "forma maligna".^{3,4,5,7} A presença inicial de verrugas planas, seguida pelo aparecimento do polimorfismo característico da forma maligna, define a "forma mista".^{17,24} A avaliação clínica dos doentes aqui focalizados foi realizada segundo essa classificação.

A forma benigna foi observada nos doentes 2, 4 e 6 (23%), que só apresentavam lesões de verrugas planas disseminadas. Algumas dessas lesões confluíram, formando grandes placas pigmentadas na fronte, no tronco e nos membros. O isomorfismo foi achado freqüente (Figura 1). Não apresentaram tumores cutâneos, nem mesmo a doente número 4, de 37 anos, cor branca e história de exposição crônica ao sol, fatores potencialmente oncogênicos.

Essa forma clínica apresenta difícil diagnóstico diferencial com verrugas planas não EV. Nesses doentes, essa possibilidade foi descartada, pois os três doentes apresentaram consanguinidade e história familiar da doença. Clini-

infection by distinct types of HPV (HPVEV and HPV 3 and/or 10). High familial incidence, frequent consanguine ties, occurrence between siblings, and infrequent affliction in successive generations has led most authors to consider the disease transmission as autosomal recessive, though there are reports of possible recessive inheritance linked to chromosome X.^{6,20,21}

Of the 13 patients studied, numbers 1 and 2, 8 and 9, and 10, 11 and 12 were siblings, completing the total of eight familial cases. Patients 4 and 6 reported having siblings with EV. In spite of the fact that Androphy et al.²¹ consider the sporadic form as having the highest occurrence, it was only found in three patients.

Roughly 10% of EV patients result from consanguine marriages.^{6,20} In this study, however, the authors observed that only patient 6 was not an offspring from a consanguine marriage. There was no report of affliction in ancestors, suggesting that the form of transmission of the case here reported is probably autosomal recessive.

The disease was often initiated during infancy, though cases have been described of earlier onset (after birth) and later (third and fourth decades).^{6,7,17} In the patients analyzed, onset varied from 3 to 12 years of age.

The most frequent initial lesion is of the flat wart-like type, located mainly on the dorsa of the hand. PV-type macules, characteristic of the disease, develop a few years after the first lesion. They are initially erythematous, but hypochromic in later stages of the disease. In the follow-up presented here, 46% of patients had both flat wart-like initial lesions and erythematous macules, located mainly in the face and cervical region.

The clinical condition of EV may show flat warts, associated with non-oncogenic HPV 3 and/or 10, denominated as "benign form", or it is expressed polymorphically with a tendency to malignization, associated to multiple HPVEVs (some oncogenic), denominated as "malignant form".^{3,4,5,7} The initial presence of flat warts, followed by the appearance of characteristic polymorphism of malignant form, define the "mixed form".^{17,24} The clinical evaluation of the patients here in focus was carried out according to this classification.

The benign form was observed in patients 2, 4 and 6 (23%), who only showed disseminated flat wart lesions. Some of these lesions converged, forming large pigmented plaques on the forehead, torso and limbs. Isomorphism was a frequent finding (Figure 1). No cutaneous tumors appeared, not even in patient 4, a 37-year-old Caucasian with a history of chronic sun-exposure, i.e. potentially oncogenic factors.

This clinical form demonstrated a difficult differential diagnosis with non-EV flat warts. In these patients, the latter possibility was dismissed, because the three patients showed consanguinity and familial history of the disease. Lesions were clinically greater, forming large strongly pigmented plaques.⁸



Figura 1: lesões de verrugas planas com isomorfismo no tronco e membros superiores – forma benigna

Figure 1: Flat "verruca" (wart-like) lesions with isomorphism on the trunk and upper limbs – benign form



Figura 2: placas eritematosas disseminadas e lesões de queratose actínica no dorso – forma maligna

Figure 2: Disseminated erythematous plaques and actinic keratosis-like lesions on the back – malignant form

camente, as lesões eram maiores, formando grandes placas fortemente pigmentadas.⁸

A forma maligna foi observada na maioria dos doentes (62%), que apresentou intenso polimorfismo clínico, com lesões tipo verruga plana, tipo PV, placas eritemato-escamosas, queratose seborréica-símile, queratose actínica-símile e cânceres cutâneos (Figura 2).

A forma mista foi observada nos doentes 3 e 8 (15%) (Figura 3). A possível explicação para o desenvolvimento dessa forma em alguns doentes seria uma importante deficiência da imunidade celular causada pela infecção disseminada e de longa duração pelo HPV-3, tornando-os susceptíveis aos HPVEVs.^{17,24}

Não existe, até o momento, explicação para o fato de a população estudada ter obedecido a essa freqüência de distribuição de suas formas clínicas, como também não existem relatos dessa freqüência nos trabalhos revisados.

A presença das lesões de queratose seborréica-símile apenas nas formas clínicas maligna e mista (Figura 4) sugere sua associação aos HPVEVs. Chama atenção a alta incidência (46% dos casos) dessas lesões nos doentes aqui analisados, pois não é freqüente tal descrição na literatura.^{25,26}

As mucosas e o couro cabeludo foram poupados. Encontraram-se lesões de verrugas palmoplantares em 38% dos doentes, fato divergente dos casos revisados, em que essa localização é excepcional.^{8,27,28}

A doença cursa sem sintomas ou com discreto prurido.^{3,7} Cerca de 38% dos doentes referiram discreto prurido, ocasionalmente, após exposição solar, o que leva os autores a acreditar que tenha pouca importância no quadro clínico da doença.

São relatados casos de regressão espontânea das lesões na forma benigna da EV.^{5,7,29} No seguimento, observou-se evolução progressiva das lesões em todas as formas

The malignant form was observed in most patients (62%), who demonstrated intense polymorphic clinical manifestation, with flat wart-like lesions, PV-type, erythematous-squamous plaques, seborrheic keratosis-like, keratosis actinic-like and cutaneous cancers. (Figure 2).

The mixed form was observed in patients 3 and 8 (15%) (Figure 3). The possible explanation for the development of this form in some patients would be an important deficiency in cellular immunity caused by disseminated and long-term infection due to HPV-3, which becomes susceptible to HPVEVs.^{17,24}

For the time being, there is no explanation for the fact that the population studied has obtained this frequency of distribution of its clinical forms. Nor do any reports exist of this frequency in revised works.

The presence of these seborrheic keratosis-like lesions only of malignant and mixed clinical forms (Figure 4) suggests their association with HPVEVs. It calls attention to the high incidence (46% of cases) of these lesions in the patients analyzed in this paper, because such a description is not frequent in the literature.^{25,26}

The mucosae and scalp were preserved. Palmo-plantar wart lesions were found in 38% of patients, a fact diverging from the cases reviewed in which this localization is exceptional.^{8,27,28}

The disease evolves without symptoms or with discrete pruritus. Roughly 38% of patients referred to discreet pruritus occasionally after sun-exposure, leading the authors to believe little importance is attached to the clinical condition of the disease.

Cases have been reported of spontaneous regressions in benign lesions of EV.^{5,7,29} In what follows, progressive evolution of the disease was observed in all of the disease forms, without a tendency to remission. The patients did not demonstrate diseases either, (or were receiving



Figura 3: verrugas planas no dorso das mãos e lesões semelhantes a PV no tronco e membros superiores – forma mista
Figure 3: Flat “Verruca” (wart-like) lesions on the back of the hands and lesions similar to PV on the trunk and upper limbs- mixed form



Figura 4: lesão de queratose seborréica na região cervical – forma maligna
Figure 4: Seborrheic keratosis-like lesions in the cervical region – malign form

da doença, sem tendência à remissão. Os enfermos também não apresentavam doenças consuntivas (ou estavam recebendo terapia imunossupressora) que justificasse uma infecção generalizada pelo HPV e câncer cutâneo (síndrome semelhante à EV).^{12,13,14,27}

Em três irmãos (23%) foram observados grau variados de retardo mental, apresentando índice maior do que os 10% referidos na literatura.⁹

O exame histopatológico é importante método diagnóstico da doença, sendo possível individualizar nas lesões o efeito citopático da infecção viral,^{1,7,16,30} que foi demonstrado em todas as lesões de verrugas, independente da forma clínica.

Nas lesões de verrugas planas-símiles da forma maligna, o efeito citopático viral foi observado desde a camada suprabasal até as camadas superiores da epiderme, o que é característico das lesões causadas pelo HPVEV (principalmente o HPV 5 e 8).¹² Nas lesões da forma benigna, o efeito citopático viral só foi observado nas camadas superiores do epitélio, conferindo o aspecto de “olhos de pássaros”, característico dessa forma da doença.^{8,13}

Os resultados imuno-histoquímicos positivos nas amostras de verrugas de todos os doentes de EV indicam a presença do antígeno do HPV. Os resultados negativos nas lesões do tipo queratose seborréica e actínica e nos tumores cutâneos poderiam ser justificados pela diminuição da sensibilidade do método empregado nos tecidos displásicos.^{1,13}

A EV é aceita como condição pré-maligna. A transformação maligna ocorre em torno de 30 a 50% dos casos e está associada aos HPVEVs oncogênicos, fatores genéticos do hospedeiro e à ação de co-carcinógenos extrínsecos, principalmente UVB e radioterapia.^{1,5,8,12,28,31,32}

Os doentes podem apresentar, precocemente, elastose solar e numerosas lesões de queratose actínica-símile nas áreas de maior fotoexposição.^{8,28,33} Essas lesões

immunosuppressor therapy) which can justify a generalized infection by HPV and cutaneous cancer (syndrome similar to EV).^{12,13,14,27}

In three siblings (23%), variable degrees of mental retardation were observed, showing a rate higher than the 10% referred to in the literature.⁹

The histopathological test is an important diagnostic method of the disease. It is possible to individualize the cytopathic effect of the viral infection in the lesions,^{1,7,16,30} which were demonstrated in all wart lesions, independent of clinical manifestation.

In the flat wart-like lesions of malignant form, the viral cytopathic effect was observed from the suprabasal layer until the upper layers of the epidermis, which is characteristic in lesions caused by HPVEV (mainly HPV 5 and 8).¹² In benign lesions, the viral cytopathic effect was only observed in the upper layers of the epithelium, granted the aspect of “bird eyes”, characteristic of this kind of disease.^{8,13}

The positive immunohistochemical results in the wart samples of all EV patients indicate the presence of the HPV antigen. The negative results in seborrheic and actinic keratosis-type lesions, and cutaneous tumors could be justified by the reduced sensitivity of the method applied in dysplastic tissues.^{1,13}

EV is accepted as a pre-malignant condition. The malignant transformation occurs in about 30 to 50% of cases and is associated with oncogenic HPVEVs, genetic factors of the host cell, and actions of the extrinsic co-carcinogens, mainly UVB and radiotherapy.^{1,5,8,12,28,31,32}

Patients can prematurely show solar elastosis and numerous actinic keratosis-like lesions in the areas of greatest photoexhibition.^{8,28,33} These lesions demonstrate clinical characteristics equal to those observed population in general, but with more malignization power.^{8,12,13,28} There was no

demonstram características clínicas iguais às observadas na população geral, porém com maior poder de malignização.^{8,12,13,28} Não foi observada elastose solar nesses doentes, porém todos os que desenvolveram tumores cutâneos apresentaram previamente lesões de queratose actínica-símile.

Todos os doentes com a forma maligna desenvolveram tumores cutâneos, apresentando índice de malignização de 62%. Esse índice pode estar subestimado devido ao curto período de observação deste estudo (três anos) e pelo fato de os doentes 7 e 9, sem tumores, estarem em idade inferior à preconizada para o início de desenvolvimento de tumores cutâneos na EV (de 24 a 30 anos).^{6,23}

Os doentes com a forma mista, um pardo e um negro, não desenvolveram tumores, apesar do comprometimento por HPVEVs oncogênicos e intensa exposição solar. A ausência de tumores deve-se provavelmente ao papel protetor da melanina e ao menor tempo de exposição aos HPVEVs nessa forma clínica da doença.

O desenvolvimento de tumores na EV é processo de múltiplas etapas, iniciando-se principalmente na pele exposta ao sol.^{13,30} Nesta casuística, o menor período observado, entre 11 e 25 anos, poderia ser justificado pela maior exposição solar a que esses doentes foram submetidos.

A maioria dos tumores malignos (em torno de 50%) desenvolveu-se na frente dos doentes, o que poderia ser justificado pela ação conjunta ou isolada dos seguintes fatores: 1) área de grande exposição aos raios ultravioleta; 2) presença das células de longa vida, *stem cells*, dos folículos pilosos, prováveis reservatórios do HPVEV;³⁴ 3) ação sinérgica dos carcinógenos químicos (esqualenos e ácidos graxos do sebo).^{8,28}

Os enfermos desenvolveram múltiplas lesões tumorais, sendo a maioria do tipo carcinoma espinocelular e doença de Bowen, o que está de acordo com a literatura pesquisada.^{1,5,6,7}

É descrito na EV o comportamento invasivo dos tumores malignos, porém de crescimento lento e bom prognóstico, exceto quando tratados com radioterapia, situação em que se associam a doença metastática,³⁰ usualmente invadindo os gânglios linfáticos regionais.^{8,9,28}

Os autores observaram neste estudo um comportamento bastante agressivo por parte dos tumores cutâneos, que comprometeram tecidos muscular, cartilaginoso e ósseo, órbitas e meninges. A agressividade tumoral pela aplicação prévia de radioterapia poderia ser justificada nos doentes número 2, 6 e 13. A radioterapia provoca a liberação de grande quantidade da citocina imunossupressora TNF α (fator α de necrose tumoral), o que determina o comportamento tumoral mais agressivo, com formação de metástases.^{12,13,14,30} Nos demais pacientes, o comportamento agressivo poderia ser explicado pelo prolongado tempo de exposição solar associado ao tipo da pele II de Fitzpatrick.

Embora existam relatos de óbitos por EV devidos a tumores malignos avançados, não há casos de morte de doentes jovens.^{2,23} Nesta casuística, entretanto, os doentes 2 e 10, com 34 e 32 anos de idade, respectivamente, foram a óbito

solar elastosis observed in these patients, but all of those who went on to develop cutaneous tumors had previously shown actinic keratosis-like lesions.

All patients with malignant condition developed cutaneous tumors, and showed a 62% malignization rate. This rate may be underestimated due to the study's short observation period (three years) and due to the fact that patients 7 and 9, without tumors, were younger than the age suggested as the beginning of cutaneous tumor development in EV (from 24 to 30 years of age).^{6,23}

Patients with mixed form, one pardo and one black patient, did not develop tumors, in spite of being compromised by oncogenic HPVEVs and intense sun-exposure. The absence of tumors is probably due to the protector role of melanin and to the short exposure time to HPVEVs in this clinical form of the disease.

Tumor development in EV is a multiple-step process, with onset mainly in sun-exposed skin.^{13,30} In this sampling, the shortest duration observed, from ages 11 to 25, could be justified by the greater degree of sun-exposure to which these patients were subjected.

Most malignant tumors (roughly 50%) developed on the forehead of patients, which may be justified by the joint or isolated action of the following factors: 1) greater area exposed to ultra-violet rays; 2) presence of long-life cells, stem cells, hair follicles, probable reserves of HPVEV; 3) synergic action of chemical carcinogens (squalus and fatty acids in sebum)

Patients developed multiple tumor lesions, the majority with spinocellular-type carcinoma and Bowen's disease, which confers with the research literature.^{1,5,6,7}

The invasive behavior of malignant tumors in EV has been described, but it has slow growth and good prognosis, except when treated with radiotherapy. The latter situation is one with which metastatic disease, 30 usually invading the regional lymphatic ganglions,^{8,9,28} is associated.

In this study, the authors observed noticeably aggressive behavior by the cutaneous tumors, which compromised the muscular, cartilaginous and bone tissues, and orbits and meninges. Tumor aggressivity due to the planned application of radiotherapy might be justified in patient numbers 2, 6 and 13. Radiotherapy provokes the release of a large amount of immunosuppressor cytokines TNF-alpha (tumor necrosis factor alpha), which determines more aggressive tumor behavior with formation of metastases.^{12,13,14,30} In the other patients, the aggressive behavior could be explained by prolonged sun-exposure associated with Fitzpatrick's skin type-II.

Although there have been reports of death by EV due to advanced malignant tumors, there is no reported case of death in young persons. In this sampling, however, patients 2 and 10, 34 and 32 years of age, respectively, death was due to development of aggressive spinocellular

devido ao desenvolvimento de carcinoma espinocelular agressivo da face com comprometimento tardio de tecido cerebral.

CONCLUSÕES

A análise dos dados permitiu concluir que a EV é genodermatose de alta incidência familiar, presente sobretudo em filhos de casamentos consanguíneos, e provavelmente de transmissão autossômica recessiva. Inicia-se como verruga plana e/ou mácula eritematosa, em geral na face e região cervical. Desenvolve intenso polimorfismo das lesões cutâneas com distribuição difusa, poupa o couro cabeludo e mucosas, e os sintomas subjetivos são infrequentes e irrelevantes. A apresentação clínica mais comum da doença é a forma “maligna” (62%), seguida pelas formas “benigna” (23%) e “mista” (15%).

As lesões de queratose seborréica-símile provavelmente são causadas pelos HPVEVs, pois só foram identificadas nos portadores das formas “maligna” e “mista” da doença e apresentaram ao exame histopatológico o efeito citopático viral da doença.

Os tumores cutâneos malignos são muito frequentes. Predominantemente múltiplos (75% dos doentes), desenvolvem-se nas áreas de maior exposição solar, em especial na frente. São sobretudo do tipo carcinoma espinocelular invasivo e *in situ*, seguido pelo carcinoma basocelular. Apresentam comportamento muito agressivo, invadem tecidos subjacentes (65%), geram metástases (38%) e provocam morte (25%). □

carcinoma of the face with subsequent affliction of the cerebral tissue.

CONCLUSIONS

Data analysis justified the conclusion that EV is a genodermatosis of high familial incidence, especially present in children from consanguine marriages. Transmission of EV is probably recessive autosomal. They begin as flat wart-like and/or erythematous macules on the face and cervical region in general. Intense polymorphism of cutaneous lesions develop with diffuse distribution, except for the scalp and mucosa. The subjective symptoms are infrequent and irrelevant. The most common clinical manifestation of the disease is the “malignant” form (62%), followed by “benign” (23%) and “mixed” (15%) forms.

The seborrheic keratosis-like lesions are probably caused by HPVEVs, because only carriers with “malignant” and “mixed” forms of the disease were identified, and viral cytopathic effect of the disease was detected by histopathological exam.

Malignant cutaneous tumors are not very frequent. Predominantly multiple (75% of diseases), they develop in the areas most exposed to the sun, especially on the forehead. They are especially invasive spinocellular and in situ carcinoma types, followed by basocellular carcinoma. They demonstrated very aggressive behavior, invaded subjacent tissues (65%), generated metastases (38%) and induced death (25%). □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Jablonska S, Dabrowski J, Jakubowicz K. Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of papovaviruses in oncogenesis. *Cancer Res* 1972;2:583-9.
- Glinski W, Jablonska S, Langner A, Obalek S, Haftek M, Proniewska M. Cell-mediated immunity in epidermodysplasia verruciformis. *Dermatologica* 1976;153:218-27.
- Jablonska S, Orth G, Jarzabek-Chorzelska M, “et al”.. Immunological studies in epidermodysplasia verruciformis. *Bull Cancer* 1978;65:183-90.
- Orth G, Jablonska S, Favre M, Croissant O, Jarzabek-Chorzelska M, Rzeska G. Characterization of two types of human papillomaviruses in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:1537-41.
- Orth G, Jablonska S, Jarzabek-Chorzelska M, “et al”. Characteristics of the lesions and risk of malignant conversion associated with the type of human papillomavirus involved in epidermodysplasia verruciformis. *Cancer Res* 1979;39:1074-89.
- Lutzner MA. Epidermodysplasia verruciformis. *Bull Cancer* 1978;65:169-82.
- Jablonska S, Orth G, Jarzabek-Chorzelska M “et al”. Twenty-one years of follow-up studies of familial epidermodysplasia verruciformis. *Dermatologica* 1979;158:309-27.
- Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis. In: Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D, eds. *Cancer of the skin*. Philadelphia: WB Saunders, 1991:101-13.
- Lutzner ME, Blanchet-Bardon C. Epidermodysplasia Verruciforme (síndrome de Lewandosky-Lutz) In: Fitzpatrick TB, Wolff K, Freedberg IN, Austen KF eds. *Dermatologia en Medicina general*. Buenos Aires: Panamericana, 1984;3:2621-34.
- Haftek M, Jablonska S, Orth G. Specific cell-mediated immunity in patients with epidermodysplasia verruciformis and plane warts. *Dermatologica* 1985;170:213-20.
- Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus – induced genetic cancers: the role of local immunosurveillance. *Am J Med Sci* 1992;304:174-9.
- Jablonska S, Majewski S. Epidermodysplasia verruciformis: Immunological and clinical aspects. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994;186:157-75.
- Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus - induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol* 1995;131:1312-8.
- Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus - associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:659-87.
- Majewski S, Jablonska S. Immunology of HPV infection and HPV-associated tumors. *J Invest Dermatol* 1998;37:81-95.
- Prawer SE, Pass F, Vance JC, Greenberg LJ, Yunis EJ, Zelickson AS. Depressed immune function in epidermodysplasia

verruciformis. Arch Dermatol 1977;113:495-9.

17. Majewski S, Skopinska-Rosewska E, Jablonska S, Wasik M, Misiewicz J, Orth G. Partial defects of cell-mediated immunity in patients with epidermodysplasia verruciformis. J Am Acad Dermatol 1986;15:966-73.

18. Kurman RJ, Jenson B, Sinclair CF, Lancaster WD. Detection of human papillomavirus by immunocytochemistry. In: De Lellis eds. Advances in immunohistochemistry. Washington: Masson, 1984:201-21.

19. Kawashima M. Epidermodysplasia verruciformis. J Dermatol 1992;19:707-9.

20. Rajagopalan K, Bahru J, Loo DSC, Tay CH, Chin KN, Tan KK. Familial epidermodysplasia verruciformis of Lewandowski and Lutz. Arch Dermatol 1972;105:73-8.

21. Androphy EJ, Dvoretzky I, Lowy DR. X-Linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis. Arch Dermatol 1985;121:864-8.

22. Aizawa H, Abo T, Aiba S, Sugawara S, Kumagai K, Tagami H. Epidermodysplasia verruciformis accompanied by large granular lymphocytosis. Arch Dermatol 1989;125:660-5.

23. Kanda R, Tanigaki T, Kitano Y, Yoshikawa L, Yutsudo M, Hakura A. Types of human papillomavirus isolated from Japanese patients with epidermodysplasia verruciformis. Br J Dermatol 1989;121:463-9.

24. Majewski S, Malejczyk J, Jablonska S "et al.". Natural cell-mediated cytotoxicity against various target cells in patients with epidermodysplasia verruciformis. J Am Acad Dermatol 1990;22:423-7.

25. Tomasini C, Aloï F, Pippione M. Seborrheic keratosis-like lesions in epidermodysplasia verruciformis. J Cutan pathol 1993;20:237-41.

26. Jacyk WK, Dreyer L, Villiers EM. Seborrheic keratoses of black patients with epidermodysplasia verruciformis contain human papillomavirus DNA. Am J Dermatopathol 1993;15:1-6.

27. Pfister H. Human papillomaviruses and impaired immunity vs epidermodysplasia verruciformis. Arch Dermatol 1987;123:1469-70.

28. Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AW, Wolff K, Freedberg IN, Austen KF eds. Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1993;2:2621-67.

29. Jablonska S, Obalek S, Orth G, Haftek M, Jarzabek-Chorzelska, M. Regression of the lesions of epidermodysplasia verruciformis. Br J Dermatol 1982;107:109-16.

30. Cobb MW. Human papillomavirus infection. J Am Acad Dermatol 1990;22:547-65.

31. Ostrow RS, Bender M, Niimura M "et al.". Human papillomavirus DNA in cutaneous primary and metastasized squamous cells carcinomas from patients with epidermodysplasia verruciformis. Proc Natl Acad Sci USA 1982;79:1634-8.

32. Haftek M, Jablonska S, Szymanczyk J, Jarzabek-Chorzelska. Langerhans cells in epidermodysplasia verruciformis. Dermatologica 1987;174:173-9.

33. Ruiter M, Van Mullem PJ. Behavior of virus in malignant degeneration skin lesion in epidermodysplasia verruciformis. J Invest Dermatol 1970;4:324-31.

34. Boxmann ILA, Berkhout RJM, Mulder LHC "et al.". Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. J Invest Dermatol 1997;108:712-5.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Walmir Roncalli Pereira de Oliveira
Rua Capote Valente, 640 apto 154 - Pinheiros
São Paulo SP 05409 000
Tel: (11) 3081-3701 Fax (11) 3675-6422
Mail: walmarroncalli@uol.com.br