

## Epidermodisplasia verruciforme: tratamento combinado com acitretina e interferon alfa-2a\*

### *Epidermodysplasia verruciformis: combined treatment with acitretin and interferon alpha-2a*

Cristiana Silveira Silva<sup>1</sup>  
Mario Cezar Pires<sup>3</sup>

Rodrigo de Oliveira Ramos<sup>2</sup>  
José Alexandre S. Sittart<sup>4</sup>

**Resumo:** Comunica-se o resultado do tratamento com acitretina e interferon alfa-2a em doente de 16 anos de idade com epidermodisplasia verruciforme. O diagnóstico foi realizado mediante os achados clínico-histopatológicos e pesquisa *in situ* positiva para papiloma vírus humano. O quadro clínico era extenso e resistente a outros tratamentos, com risco de desenvolvimento de neoplasias. Houve melhora clínica 30 dias após o início do tratamento, mantida durante os 16 meses de seguimento.

Palavras-chave: Acitretina; Epidermodisplasia verruciforme; Interferon alfa-2a

**Abstract:** We report the result of a treatment with acitretin and alpha-2a interferon in a 16-year-old boy with epidermodysplasia verruciformis. Diagnosis was based on clinical features, histopathological examination and positivity for *in situ* HPV. The affection was extensive and resistant to other treatment modalities, with a high risk of development of neoplasias. Treatment with oral acitretin associated with subcutaneous recombinant interferon alpha-2a three times per week induced improvement, which was sustained for 16 months of follow-up.

Keywords: Acitretin; Epidermodysplasia verruciformis; Interferon alpha-2a

A epidermodisplasia verruciforme (EV) é genodermatose rara de distribuição universal,<sup>1</sup> caracterizada por infecção cutânea causada por diversos tipos de papiloma vírus humano, não encontrados habitualmente nos indivíduos imunocompetentes.<sup>2</sup> Acredita-se que a suscetibilidade a tal infecção viral ocorra devido a defeito na imunidade celular.<sup>1</sup> A herança é autossômica recessiva, mas há casos descritos ligados ao X.<sup>1</sup> As lesões são semelhantes a verrugas planas ou pitíriase versicolor.<sup>3-5</sup> O exame histopatológico mostra ceratinócitos com citoplasma amplo e acinzentado, e

núcleo picnótico.<sup>1</sup> Há suscetibilidade anormal à infecção por diversos tipos de HPV (5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20-25, 36, 47, 50) não encontrados habitualmente em indivíduos imunocompetentes.<sup>1,2</sup> Acredita-se que isso decorra da inibição seletiva da resposta imune de linfócitos T frente à infecção pelo HPV, provavelmente por defeito na apresentação dos antígenos virais na superfície dos ceratinócitos.<sup>1</sup>

A luz ultravioleta é considerada atualmente o fator de risco mais importante na gênese do câncer cutâneo não-melanoma,<sup>4,5</sup> mas a infecção pelo HPV

Recebido em 05.12.2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 01.12.2006.

\* Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum.

<sup>1</sup> Médica Residente do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Médico Residente do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Médico Chefe do Setor de Diagnóstico e Terapêutica do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil, e Diretor do Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Diretor do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

também desempenha papel significativo no desenvolvimento dessas neoplasias, principalmente o carcinoma espinocelular.<sup>4-7</sup> Outros fatores, como fumo, imunossupressão e alterações genéticas específicas, como na EV, potencializam o efeito oncogênico do HPV.<sup>7</sup> As alterações cutâneas na EV iniciam-se na infância,<sup>4,5</sup> e ocorre transformação maligna em 30% dos casos por volta da terceira e quarta décadas de vida, principalmente em áreas fotoexpostas.<sup>1</sup> Os tumores mais comuns são carcinomas espinocelulares e, em menor frequência, basocelulares.<sup>4,5,7</sup> Tais tumores têm comportamentos agressivos, sendo indicado tratamento cirúrgico com amplas margens de ressecção.<sup>7</sup>

Muitas modalidades terapêuticas foram tentadas, como excisão cirúrgica e quimiocauterização,<sup>2,4,5</sup> com resultados insatisfatórios. Outras foram: cimetidina oral na dose de 40mg/kg/dia,<sup>5</sup> cidofovir (resultados ruins)<sup>5</sup> e terapia fotodinâmica.<sup>5</sup> A fotoproteção é recomendada desde a infância, visto que as lesões malignas predominam nas áreas fotoexpostas.<sup>1</sup>

Recentemente novas terapias como retinóides orais,<sup>8</sup> interferon<sup>9</sup> e associação das duas medicações<sup>10</sup> têm sido estudadas com resultados variados. O interferon alfa-2a sistêmico ou intralesional, em doses variadas (1-9 milhões de unidades/dia) leva ao desaparecimento das alterações histopatológicas encontradas na EV, pela ação imunomoduladora, antiviral e antiproliferativa.<sup>1,9</sup> Os efeitos colaterais mais frequentes são febre baixa (78%), astenia (78%) e mialgias (65%),<sup>9</sup> que desaparecem 12 horas após a administração da medicação. Outras, menos frequentes, são mielossupressão, neurotoxicidade, alopecia, proteinúria, azotemia, efeitos cardiovasculares, elevação de triglicérides e enzimas hepáticas.<sup>9,10</sup> O caso em questão era o de um jovem de 16 anos, do sexo masculino, branco, com lesões na face desde os sete anos, com disseminação progressiva. Ao exame dermatológico apresentava pápulas ceratóticas isoladas ou confluentes no tronco e membros (Figura 1), associadas a máculas hipocrômicas lenticulares na face; PPD, levedurina e tricofitina negativas; sem outras alterações. Pais primos em primeiro grau, sem outros casos na família. O anatomopatológico mostrou hiperqueratose rendilhada, acantose da epiderme e ceratinócitos com citoplasma amplo e acinzentado com núcleos picnóticos (Figura 2). Outra biópsia revelou também áreas de atipia bowenóide. A pesquisa de HPV por hibridização *in situ* revelou:

- sonda de HPV de amplo espectro: 6-11-16-18-30-31-33-35-45-50-51-52: positiva

- sonda HPV6-11, HPV16-18, HPV31-33: negativas.

Com diagnóstico de epidermodisplasia verruciforme, iniciou-se tratamento com ácido salicílico, ácido retinóico, fotoproteção, levamisol e Thuya



FIGURA 1: Pápulas ceratóticas na parte posterior do cotovelo

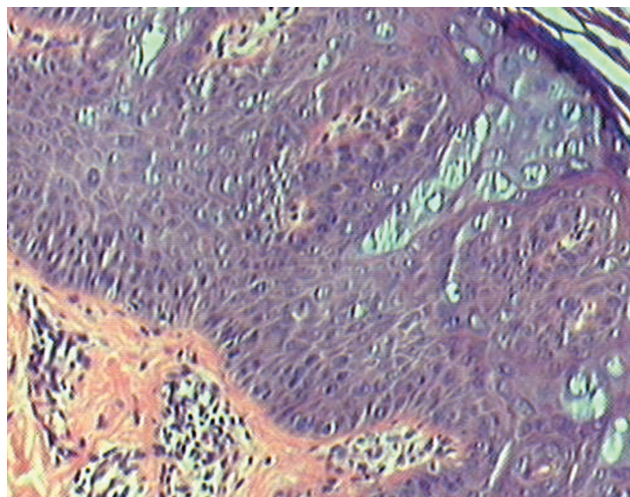


FIGURA 2: Hiperqueratose rendilhada, acantose da epiderme e ceratinócitos com citoplasma amplo e acinzentado com núcleos picnóticos (200x)

CH30, sem melhora. Devido à extensão das lesões e ausência de resposta com terapêuticas anteriores, além do risco de desenvolvimento de neoplasias, optou-se por acitretina oral 0,75mg/kg/dia e interferon (IFN) alfa-2a 3.000.000UI via SC, três vezes por semana. Após 30 dias observou-se desaparecimento de mais de 50% das lesões, principalmente no tronco, e, das remanescentes, cerca de 40% tiveram diminuição da espessura. Poucos efeitos colaterais. Após seis meses regressão quase completa, sendo suspenso o IFN alfa-2a e reduzida a acitretina para 0,5mg/kg/dia, mantida atualmente.

Esse doente apresentou todos os parâmetros diagnósticos da epidermodisplasia verruciforme. A resposta ao tratamento utilizando associação de acitretina com interferon foi satisfatória. □

**REFERÊNCIAS**

1. Fazel N, Wilczynski S, Lowe L, Su LD. Clinical, histopathologic and molecular aspects of cutaneous human papillomavirus infection. *Dermatol Clin.* 1999;17:521-36.
2. Brentjens M, Yeung-Yue K, Lee P, Tyring S. Human papillomavirus: a review. *Dermatol Clin.* 2002;315-31.
3. Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B, Favre M, Orth G. 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;112:259-63.
4. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatoses por vírus In: Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia.* São Paulo: Editoras Artes Médicas; 2000. p.409-30.
5. Valente NYS. Tumores malignos da pele. In: Sittart JAS, Pires MC. *Dermatologia para o clínico.* São Paulo: Lemos editorial; 1998. p.291-302.
6. Harwood CA, Proby CM. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15:101-14.
7. Lutzner MA, Blanchet-Bardon C, Orth G. Clinical observations, virologic studies, and treatment trials in patients with epidermodysplasia verruciformis, a disease induced by specific human papillomaviruses. *J Invest Dermatol.* 1984;83(Suppl):S18-25.
8. Kanerva LO, Johansson E, Niemi KM, Lauharanta J, Salo OP. Epidermodysplasia verruciformis: clinical and light- and electron-microscopic observations during etretinate therapy. *Arch Dermatol.* 1985;278:153-60.
9. Androphy EJ, Dvoretzky I, Maluish AE, Wallace HJ, Lowy DR. Response of warts in epidermodysplasia verruciformis to treatment with systemic and intralesional alpha interferon. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:197-202.
10. Anadolu R, Oskay T, Erdem C, Boyvat A, Terzi E, Gürgey E. Treatment of epidermodysplasia verruciformis with a combination of acitretin and interferon alfa -2a. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:296-9.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dr. Mario Cezar Pires

Rua Ezequiel Freire, 35 1º. andar – sala 11 –  
Santana

02034-000 São Paulo – SP

E-mail: [mapires@webcable.com.br](mailto:mapires@webcable.com.br)