

Virus Papiloma Humano (HPV)

Parte I - Virología y carcinogénesis cutánea

Human Papilloma Virus (HPV). Part I - Virology and cutaneous carcinogenesis

Rita Mariel Correa¹, María Alejandra Picconi²

Resumen

Los virus papiloma humano (HPV), cuyo genoma es ADN, infectan piel y mucosas. A diferencia de lo que ocurre con los HPV que infectan las mucosas, los HPV cutáneos son filogenéticamente heterogéneos, distribuyéndose en los diferentes géneros descritos: α , β , γ , μ y η . Esta particularidad, junto con la presencia de infecciones múltiples, ha dificultado la tipificación viral en el laboratorio de virología. Si bien la relación entre los HPV de alto riesgo oncogénico que infectan mucosas y el cáncer anogenital está bien establecida, la relación entre los HPV y cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) es más controvertida; la primera evidencia de asociación entre ciertos genotipos de HPV (HPV 5 y HPV 8) y el CCNM fue informada en pacientes con epidermodisplasia verruciforme, pero todavía queda mucho por conocer en relación con la epidemiología y biología de los HPV cutáneos y su rol en la carcinogénesis de piel (Dermatol Argent 2010;16(1):18-24).

Palabras clave: virus papiloma humano, piel, epidermodisplasia verruciforme, cáncer cutáneo no melanoma.

Abstract

Human papillomavirus (HPVs) are DNA viruses that infect cutaneous and mucosal epithelia. Contrary to the genital HPV genotypes, HPVs that infect skin are phylogenetically heterogeneous, and are present in all the genera described, i.e. α , β , γ , μ and η . This feature, and the presence of multiple infections, has hindered viral typing in the virology lab. Although it is now widely accepted that high-risk HPVs types play a central role in anogenital cancers, the role of HPVs in non melanoma skin cancer (NMSC) remain controversial. Evidence of the association between certain HPV genotypes (HPV 5 and HPV 8) and NMSC was first reported in patients with Epidermodysplasia verruciformis, but much remains to be learned on the epidemiology and biology of cutaneous HPVs infections and their role in skin carcinogenesis (Dermatol Argent 2010;16(1):18-24).

Key words: human papillomavirus, skin, epidermodysplasia verruciformis, non melanoma skin cancer.

Fecha de recepción: 2/10/09 | **Fecha de aprobación:** 5/12/09

1. Master en Ciencias, miembro del Servicio Virus Oncogénicos.
2. Doctora en Bioquímica, Jefa del Servicio Virus Oncogénicos.

INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia

Dra. Rita Mariel Correa: Servicio Virus Oncogénicos. INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" Av. Vélez Sarsfield 563, (C1282AFF), CABA, Rep. Argentina | oncovir@anlis.ov.ar

Introducción

Los virus papiloma humano (HPV) infectan piel y mucosas y producen verrugas generalmente benignas, que regresan espontáneamente por acción del sistema inmune del huésped.

Pertenecen a la familia Papilomaviridae; son virus pequeños (55 nm), no envueltos. El virión consta de una cápside icosaédrica que contiene una molécula de ADN doble cadena circular covalentemente cerrada de aproximadamente 8.000 pares de bases.

El genoma viral puede ser dividido en tres regiones (**Figura 1**). La región temprana E (del inglés: *Early*) representa el 45% del genoma y está constituida por los genes E1, E2, E4, E5, E6, E7, vinculados con la replicación y patogenia. La región tardía L (del inglés: *Late*) comprende alrededor del 40% del genoma viral e incluye dos genes L1, gen altamente conservado en los virus papiloma de distintas especies, que codifica la proteína principal de la cápside, y L2, gen que codifica la proteína menor de la cápside. La región larga de control LCR (del inglés: *Long Control Region*), también denominada región regulatoria URR (del inglés: *Upstream Regulatory Region*), representa el 15% del

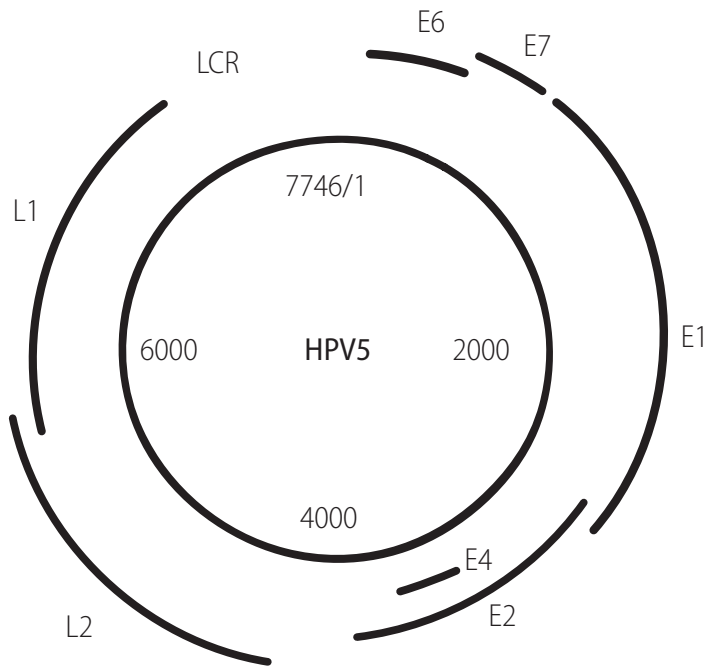


Figura 1. Representación esquemática del genoma de HPV. Se indican los genes tempranos (E), tardíos (L) y la región reguladora (LCR). (Adaptado de Fields Virology, con modificaciones.)¹

genoma, no codifica proteínas y está relacionada con la regulación de la transcripción, la virulencia y el potencial oncogénico.¹

Los HPV se clasifican en *genotipos*, sobre la base del grado de homología de las secuencias nucleotídicas de su ADN con prototipos preestablecidos. En los humanos, se han identificado más de 200 tipos distintos de HPV. Estos genotipos se agrupan filogenéticamente, de acuerdo con su constitución nucleotídica, en los géneros α , β , γ , μ y η (**Figura 2**). La clasificación en genotipos de HPV se basa en la caracterización genómica; actualmente, se considera un nuevo tipo viral cuando la región L1 del genoma viral presenta un grado de homología inferior al 90% con los tipos ya conocidos de HPV. Cuando la homología se sitúa en el rango que va del 90 al 98%, se considera un subtipo; y cuando supera el 98%, se identifican variantes. Los números asignados a los diferentes genotipos son correlativos al orden de su aparición o descripción.²

Los HPV que infectan el tracto anogenital pertenecen en general al género α (alrededor de 40 tipos); han sido subdivididos en dos grupos según su

potencial oncogénico: a) HPV de bajo riesgo (tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81), comúnmente presentes en las lesiones benignas, y *b) HPV de alto riesgo* (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82), los cuales, bajo la forma de infección persistente, pueden conducir al cáncer, en particular el carcinoma invasor de cuello uterino.^{3,4} A diferencia de lo que ocurre con los HPV que infectan mucosas, los HPV que infectan la piel son filogenéticamente muy heterogéneos y se distribuyen en todos los géneros descriptos (**Cuadro 1**).^{2,5}

Ciclo de vida viral

El virus puede penetrar en el epitelio a través de microabrasiones y así acceder a las capas basales. Éstas son las únicas células del epitelio capaces de dividirse, por lo que constituyen el blanco obligado del virus que intenta inducir lesiones proliferativas en las que pueda persistir. Una vez ingresado y descapsidado, el genoma viral migra hacia el núcleo celular. Así se establece la infección, que puede ser *latente* o *productiva*:

- **Infección latente:** luego de la inoculación, existe un período extremadamente variable, estimado en un promedio que oscila entre 1 y 8 meses, conocido como *latencia*. El virus está presente en las células pero no manifiesta ningún signo citopático. El genoma viral se replica sólo cuando la célula basal infectada se divide; lo hace en forma autónoma y se distribuye homogéneamente en las células hijas, manteniendo un bajo número de copias.
- **Infección productiva:** el virus comienza a replicarse en forma independiente de la división celular y produce un alto número de copias mediante la expresión de los genes tempranos, en la *capa basal* del epitelio. A medida que el epitelio se va diferenciando, el virus inicia la expresión de los genes tardíos en las *capas intermedias* y *superficiales*, mediante la síntesis de las proteínas de la cápside

CUADRO 1. TIPOS DE HPV EN DIFERENTES LESIONES CLÍNICAS.

Localización	Manifestaciones clínicas	Tipos de HPV (género)
PIEL	Verrugas plantares	1(μ),2(α),3(α)
	Verrugas comunes	2(α),3(α),4(γ),26(α),27(α),29(α),57(α)
	Verrugas planas	3(α),10(α),26(α),27(α),28(α),29(α), 49(α)
	Verrugas de los carníceros	7(α)
	Lesiones benignas y malignas de epidermodisplasia verruciforme	2(α),3(α), 5 (β), 8 (β),9(β),10(α),12(β),14(β),15(β),17(β),19(β), 20(β), 36-38(β), 46(β), 47(β),49(β),50(γ).
	Otros carcinomas	5 (β), 8 (β),14(β),17(β),20(β) y 47(β)

En negrita: tipos de HPV considerados oncogénicos. () : en alfabeto griego se indican los géneros de HPV.

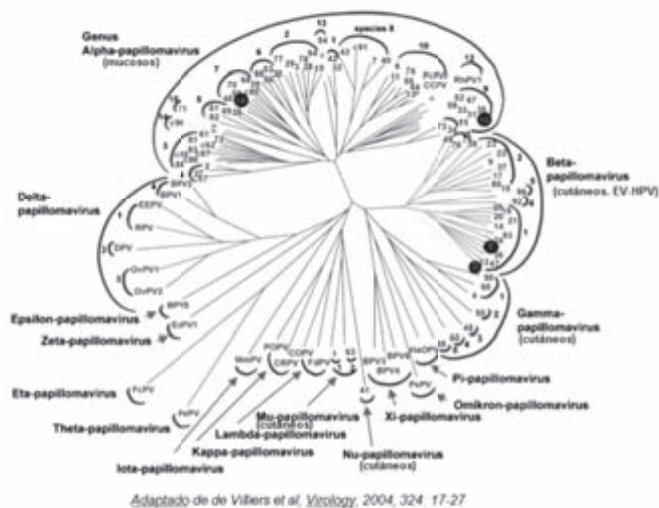


Figura 2. Árbol filogenético de los Papilomavirus (PV). Los números ubicados al final de cada rama indican los diferentes tipos de PV. En rojo se remarcan los HPV de alto riesgo oncogénico más prevalentes en carcinomas asociados a mucosas (HPV 16 y 18) y en piel (HPV 5 y 8). Los números por fuera de los semicírculos chicos indican las diferentes especies de PV y por fuera de los semicírculos grandes se señalan los diferentes géneros virales.²

viral. El ensamblado de los genomas y las cápsides da lugar a las partículas virales completas o *viriones*, por lo que esta forma de infección es altamente transmisible. El HPV no mata a la célula que infecta. Por el contrario, convive con ella; mientras va ocurriendo la maduración natural del epitelio, el virus se va multiplicando. Finalmente, la descamación de estas células que contienen viriones de HPV sirve como vector de transmisión de la infección. La infección productiva se manifiesta morfológicamente con la aparición de los signos citopáticos característicos del HPV (coilocitosis, hiperplasia, acantosis, disqueratosis, etc.) y clínicamente con el desarrollo de las lesiones proliferativas.

Métodos de detección en el laboratorio de virología

El principal obstáculo para el diagnóstico de laboratorio de los HPV es la incapacidad de estos virus de propagarse en cultivos celulares convencionales, ya que su replicación y la expresión de proteínas virales tardías (cápside) ocurren sólo en células diferenciadas, rasgo que pierden las células propagadas *in vitro*. Debido a ello, el desarrollo de técnicas moleculares fue fundamental para avanzar en el conocimiento de estos virus.

En el laboratorio virológico, diversas técnicas son utilizadas para detectar y/o tipificar el HPV. Éstas se diferencian en cuanto a las características de las muestras (biopsias en fresco, biopsias fijadas y embebidas en parafina, hisopados de piel, pelos extraídos, etc.), la necesidad o no de extraer el ADN, la accesibilidad y tiempo que demandan para su realización, la forma de lectura final, la sensibilidad y la especificidad. Los diferentes mé-

todos deben evaluarse comparativamente, de acuerdo con la disponibilidad y el objetivo que se desea alcanzar, para que la elección sea la correcta. Debe destacarse, asimismo, la importancia de realizar un estricto control de calidad de las técnicas empleadas, lo cual incluye, entre otras cosas: el contar con operadores entrenados, el uso de estándares, el disponer de equipos y reactivos validados y protocolos estandarizados, y el empleo de paneles de control de calidad.

Particularmente, el estudio de los HPV que infectan la piel plantea inconvenientes adicionales: por un lado, debido a la gran heterogeneidad de los HPV cutáneos y a la frecuente presencia de infecciones múltiples, ha sido difícil desarrollar una única técnica de laboratorio que permita la detección simultánea de todos los tipos virales presentes en estas lesiones. Por otro lado, la baja carga viral estimada para estos virus en cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) hace necesario contar con metodologías de elevada sensibilidad.⁶

Las técnicas de detección de ADN se pueden dividir en aquellas que detectan ADN directamente (por ejemplo Southern blot, hibridación *in situ*, etc.) y aquellas que amplifican un fragmento de ADN, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR: *del inglés Polymerase Chain Reaction*), lo que aumenta la sensibilidad del ensayo. Entre las primeras, la hibridación *in situ* (HIS) ha sido ampliamente usada para demostrar directamente en los tejidos el ADN viral; sin embargo, su aplicación diagnóstica es limitada debido a su menor sensibilidad.

Las técnicas de PCR, en sus diferentes formatos, se basan en su mayoría, en la amplificación del gen viral L1, donde se encuentra una mayor homología en la secuencia de ADN entre los distintos tipos de HPV. Estas técnicas se pueden llevar a cabo utilizando cebadores con secuencias nucleotídicas específicas para cada tipo viral o con cebadores "consenso" que permiten amplificar una gran variedad de tipos de HPV en una misma reacción. Los productos amplificados son analizados mediante una corrida electroforética en geles de agarosa teñidos con bromuro de etidio (**Figura 3**). Posteriormente, éstos son sometidos a técnicas de hibridación con sondas tipo-específicas o secuenciación automática a fin de identificar el o los tipos virales presentes en la lesión.

Con respecto a la serología, se ha desarrollado una gran variedad de pruebas para detectar anticuerpos contra HPV. Para la obtención del antígeno viral se han aplicado diversas estrategias de ingeniería genética, que incluyen sistemas de proteínas de fusión expresadas en bacterias, péptidos sintéticos y las partí-

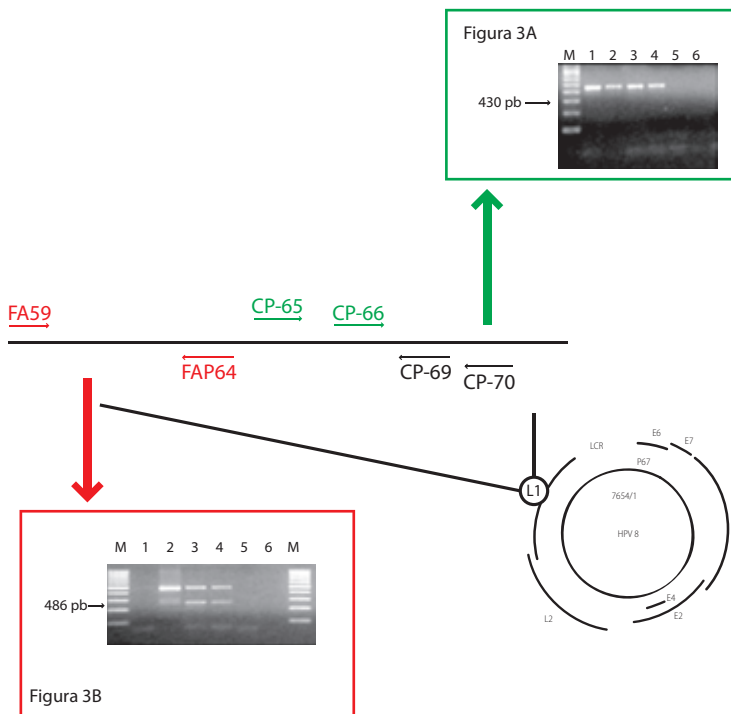


Figura 3. Representación esquemática de las estrategias metodológicas usadas para la detección de HPV cutáneos por PCR.

Figura 3A. Detección de HPV por PCR anidada (nPCR) empleando cebadores CP 65/70 y 66/69⁷ y electroforesis en gel de agarosa, teñido con bromuro de etidio. La foto en recuadro verde muestra los productos amplificados bajo la forma de bandas de 430 pares de bases (pb). **Calle 1:** control HPV positivo (10 copias de ADN HPV 8, mezclada con 100 pg de fibroblastos humanos (línea celular HPV negativa)). **Calles 2, 3 y 4:** muestras HPV positivas. **Calles 5 y 6:** controles negativos. **M:** marcador de peso molecular (escala de a 100 pb).

Figura 3B. Detección de HPV por PCR empleando cebadores FAP 59/FAP 64⁸ y electroforesis en gel de agarosa, teñido con bromuro de etidio. La foto en recuadro rojo muestra los productos amplificados, bajo la forma de bandas de 486 pb. **Calle 1:** muestra negativa. **Calles 2 y 3:** muestras HPV positivas. **Calle 4:** control positivo HPV 8 (10 copias de ADN HPV 8 mezcladas con 100 pg de fibroblastos humanos (línea celular HPV negativa)). **Calles 5 y 6:** controles negativos. **M:** marcador de peso molecular (escala de a 100 pb). (Fotos tomadas en el Servicio Virus Oncogénicos, Instituto Malbrán.)

culas similares a virus (VLP), para ensayos de western blot, ELISA y neutralización.^{9,10} Los ensayos serológicos son aplicados en investigaciones sobre la historia natural de la infección, la respuesta inmune y vacunas; sin embargo, ninguno de estos ensayos ha demostrado todavía ser útil en la práctica clínica.

Posible rol del HPV en la carcinogénesis cutánea

La asociación causal entre la infección por ciertos tipos de HPV mucosos, considerados de *alto riesgo* y el cáncer de cuello uterino ha sido ya bien establecida.¹¹⁻¹²

La primera evidencia de asociación entre el HPV y el CCNM fue demostrada en pacientes con epidermodisplasia verruciforme (EV);¹³ estos pacientes padecen un déficit genético de la inmunidad celular, que condiciona una mayor susceptibilidad a la infección con un grupo específico de HPV del género β (tipos 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 47, 50 y otros), por lo cual son denominados “EV-HPV”. En los carcinomas es-

pinocelulares (CE) desarrollados en estos pacientes, los tipos más frecuentemente asociados son HPV 5 (80%) y en menor medida HPV 8, HPV 14, HPV 17, HPV 20 y HPV 47.^{6,14}

En los pacientes con EV se han identificado mutaciones en los genes EVER 1 y EVER 2, que codifican proteínas miembros de la familia de TMC (del inglés *Transmembrane channel-like*). Estas mutaciones genéticas serían en parte responsables de la falla en la inmunidad celular que impide el control de la infección por ciertos tipos de HPV.¹⁴⁻¹⁸

Una evaluación de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) – Organización Mundial de la Salud (OMS) realizada en 2005 ha concluido que existe evidencia suficiente para asociar a los EV-HPV con los CE en pacientes con EV, mientras las evidencias son limitadas en la población general.¹⁹

Estudios epidemiológicos han establecido que la radiación ultravioleta (UV), particularmente la UV-B, es uno de los factores etiológicos más importantes en el desarrollo de los CCNM. Esta acción sería tanto a través de la inducción de alteraciones genéticas y mitocondriales en el ADN celular, como también por efecto de otros factores, tales como el sistema inmune del huésped, las características de la piel, la edad, etc.^{6,14,16,20}

Estudios experimentales han demostrado diferencias en cuanto a los mecanismos oncogénicos de los HPV mucosos y los EV-HPV. Se ha observado que en la mayoría de las lesiones malignas del tracto anogenital, el genoma viral se encuentra integrado al genoma de la célula huésped, mientras que en las lesiones malignas de la piel, si bien han sido menos estudiadas, el genoma de los EV-HPV no se encontraría integrado, persistiendo en el núcleo de la célula huésped en forma extracromosómica.^{6,14}

Por otro lado, las proteínas codificadas por los genes E6 y E7 de los HPV 16 y 18 muestran una gran afinidad por las proteínas celulares implicadas en el control de la proliferación celular (proteínas supresoras de tumor p53 y pRB, respectivamente), mientras que dicha afinidad parecería no ser la misma para los EV-HPV.

Se ha sugerido que los EV-HPV contribuirían en el proceso de carcinogénesis de diferentes maneras;²⁰ un posible mecanismo oncogénico sería la inhibición de la proteína proapoptótica Bak (**Figura 4**). Las radiaciones UV activarían la proteína Bak y ésta a su vez promovería la apoptosis celular, independientemente del mecanismo de p53. En presencia de EV-HPV, la proteína viral E6, por un lado degradaría a la proteína Bak, inhibiendo así la apoptosis celular y, por otro, afectaría los mecanismos reparadores del ADN.^{14,17,20}

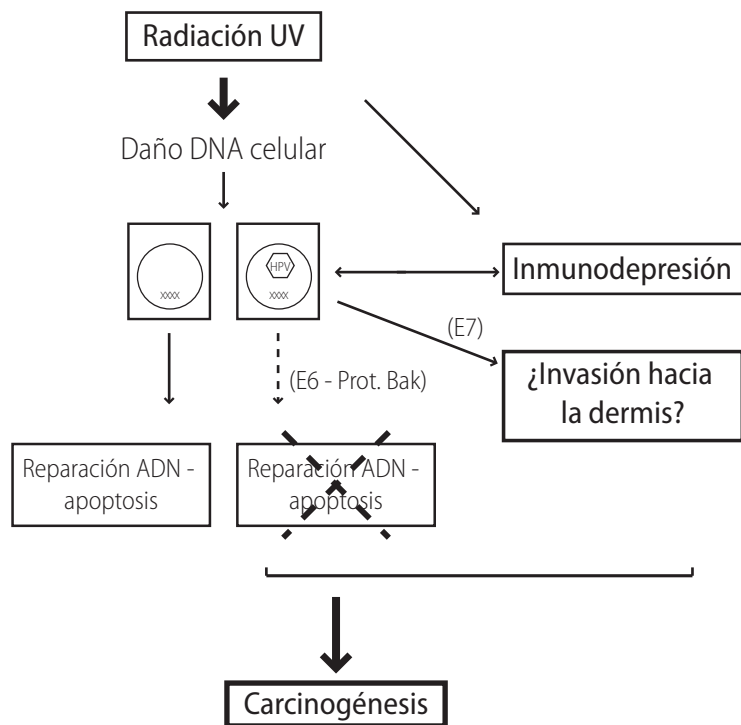


Figura 4. Modelo propuesto para explicar la carcinogénesis cutánea: múltiples factores de riesgo. (Adaptado y modificado de Nindl et al.)¹⁴

Asimismo, estudios realizados *in vitro* mostraron que la proteína E7 del HPV 8 induciría la proliferación de queratinocitos y favorecería su migración e invasión hacia la dermis; no obstante, es necesario contar con estudios más profundos *in vivo* que demuestren este evento.^{16,18}

En Argentina no existen datos epidemiológicos acerca de la prevalencia de la infección por HPV en lesiones cutáneas. El Servicio Virus Oncogénicos del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos Malbrán” (Buenos Aires, Argentina) es el Laboratorio Nacional de Referencia para Papilomavirus en Argentina; recientemente fue designado como Laboratorio de Referencia Regional para Sudamérica dentro de la Red Mundial de Laboratorios de HPV de la OMS (WHO HPV LabNet) (oncovir@anlis.gov.ar). En el marco de esta actividad, consideró importante abordar el estudio de los HPV cutáneos, por lo que ha iniciado un proyecto interdisciplinario y multicéntrico, al cual se invita a participar a profesionales de nuestro medio de manera de correlacionar datos clínicos, virológicos y epidemiológicos. Esto permitirá reunir información en cuanto a tipos de HPV asociados a lesiones cutáneas de distinto grado de severidad. Los datos obtenidos también podrán contribuir a un mejor entendimiento acerca del potencial carcinogénico de los diferentes tipos de HPV presentes en lesiones de piel y su eventual aplicación clínica.

Conclusiones

Una vez establecido el rol etiológico del HPV en la carcinogénesis anogenital, existe sumo interés en investigar la posible asociación del virus con el

desarrollo de cáncer en localizaciones extragenitales, entre ellos el cáncer de piel no melanoma.

La primera evidencia de la asociación del HPV con el CCNM fue demostrada en pacientes que padecían EV. Se ha establecido que dentro de los EV-HPV, los tipos 5 y 8 podrían ser considerados de alto riesgo oncogénico en pacientes con EV; sin embargo, esta clasificación no ha sido aún esclarecida en otros carcinomas cutáneos, no asociados a EV.

Se considera importante extender los estudios de prevalencia de HPV en distintas lesiones cutáneas a fin de profundizar los conocimientos sobre su patogenia y potencial acción carcinogénica.

Referencias

1. Howley PM, Lowy DR. Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology 5th edn. Philadelphia: Lippincott; 2007, vol II: 2299-2354.
2. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
3. Muñoz N, Bosh FX, de Sanjosé S, Herrero R, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
4. zur Hausen . Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-350. Review.
5. Forslund O. Genetic diversity of cutaneous human papillomaviruses. *J Gen Virol* 2007;88:2662-2669.
6. Pfister H. Chapter 8: Human papillomavirus and skin cancer. 2003. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:52-56. Review.
7. Berkhout RJ, Tieben LM, Smits HL, Bavinck JN, et al. J. Nested PCR approach for detection and typing of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus types in cutaneous cancers from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol* 1995;33:690-695.
8. Forslund O, Antonsson A, Nordin P, Stenquist B, et al. A broad range of human papillomavirus types detected with a general PCR method suitable for analysis of cutaneous tumours and normal skin. *J Gen Virol* 1999;80:2437-2443.
9. Pastrana DV, Buck CB, Pang YY, Thompson CD, et al. Reactivity of human sera in a sensitive, high-throughput pseudovirus-based papillomavirus neutralization assay for HPV16 and HPV18. *Virology* 2004;321:205-216.
10. Ferguson M, Heath A, Johnes S, Pagliusi S, et al. Results of the first WHO international collaborative study on the standardization of the detection of antibodies to human papillomaviruses. *Int J Cancer* 2006;118:1508-1514.
11. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
12. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, et al. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
13. Orth G, Jablonska S, Favre M. Characterization of two types of human papillomaviruses in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978;75:1537-1541.

14. Nindl I, Gottschling M, Stockfleth E. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer: basic virology and clinical manifestations. *Dis Markers* 2007;23:247-259. Review.
15. Orth G. Human papillomaviruses and the skin: More to be learned. *J Invest. Dermatol* 2004;123:XI-XIII.
16. Akgül B, Cooke JC, Storey A. HPV-associated skin disease. *J Pathol* 2006;208:165-175. Review.
17. Madkan VK, Cook-Norris RH, Steadman MC, Arora A, Mendoza N, et al. The oncogenic potential of human papillomaviruses: a review on the role of host genetics and environmental cofactors. *Br J Dermatol* 2007;157:228-241. Review. Erratum in: *Br J Dermatol* 2007;157:634-635.
18. Lazarczyk M, Cassonnet P, Pons C, Jacob Y, et al. The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. *Microbiol Mol Biol Rev* 2009;73:348-370. Review.
19. IARC working group. Human Papillomaviruses Monographs on the evaluation of carcinogenesis risks to humans. International Agency for Research on Cancer (IARC)- World Health Organization (WHO), Lyon, 2005, vol 90.
20. Majewski S, Jablonska S. Current views on the role of human papillomaviruses in cutaneous oncogenesis. *Int J Dermatol* 2006;45:192-196. Review.



Estudio del pramiconazol oral en el tratamiento de la pitiriasis versicolor.

El pramiconazol es un antifúngico triazólico de amplio espectro y podría ser un potencial tratamiento oral para la pitiriasis versicolor. El objetivo del trabajo fue evaluar la eficacia y la seguridad de cinco dosis diferentes de pramiconazol comparadas con placebo frente a esta entidad nosológica. El pramiconazol fue bien tolerado y efectivo para la pitiriasis versicolor, y los regímenes terapéuticos más efectivos en este estudio incluyeron dosis únicas de 200 o 400 mg, así como 200 mg una vez al día durante 2 o 3 días.

Faergemann J, et al.
J Am Acad Dermatol 2009; 61(6):971-976.

Viviana Leiro



Reacciones adversas a drogas.

Con el uso de tratamientos para la psoriasis tales como alefacept, etanercept, infliximab y adalimumab, así como con el empleo de agentes usados en la terapia del cáncer, como imatinib, sorafenib, sunitinib, antagonistas de EGFR y de CTLA-4, pueden aparecer efectos secundarios específicos que en ocasiones afectan la piel. Esto plantea al dermatólogo la necesidad de estar alerta a un nuevo aspecto de reacciones adversas a drogas.

Pföhler C, et al.
Hautarzt 2008;59:814-820.

Lilian Moyano de Fossati



Esclerodermia localizada y UVA1.

En un estudio prospectivo (13 pacientes) y retrospectivo (17 pacientes) con esclerodermia localizada se evidenció franca mejoría con UVA1, 5 veces semanales durante 3 a 6 semanas. Se redujeron las placas escleróticas, aumentó la elasticidad cutánea y disminuyó el espesor de las lesiones, confirmando que UVA1 tiene un efecto significativo sobre el metabolismo del colágeno.

Andres C, et al.
Br J Dermatol 2010;162:445-447.

AW

Virus Papiloma Humano (HPV)

Parte I - Virología y carcinogénesis cutánea

Human Papilloma Virus (HPV). Part I - Virology and cutaneous carcinogenesis

Rita Mariel Correa, María Alejandra Picconi

Cuestionario de autoevaluación

(Señale las opciones correctas)

1. Los HPV se clasifican en:

- a. Genotipos
- b. Serotipos
- c. Proteotipos
- d. Ninguna de las opciones anteriores es válida.

2. Se habla de un nuevo tipo viral cuando, al comparar con los virus preexistentes:

- a. Las secuencias nucleotídicas de L1 presentan menos del 90% de homología.
- b. Las secuencias nucleotídicas de L1 y L2 presentan un máximo de 10% de divergencia.
- c. Las secuencias nucleotídicas de L2 y E6 presentan un máximo de 10% de divergencia.
- d. No se describen nuevos tipos virales.

3. Los HPVs cutáneos se caracterizan por:

- a. Su marcada similitud por lo que se agrupan mayoritariamente en el mismo género
- b. Su gran heterogeneidad por lo que se agrupan en varios géneros distintos
- c. Carecen de un rasgo particular en cuanto a heterogeneidad
- d. Ninguna de las opciones anteriores es correcta

4. En los carcinomas escamosos cutáneos, el genoma de HPV:

- a. Se encuentra en todas las células tumorales, en bajo nº de copias
- b. Se encuentra en todas las células tumorales, en alto nº de copias
- c. No está presente en todas las células tumorales.
- d. Nunca se detectó en células tumorales.

5. Está demostrado que el riesgo de progresión maligna de las lesiones anogenitales inducidas por HPV es significativamente mayor en:

- a. Las infecciones transitorias con virus de alto riesgo.
- b. Las infecciones persistentes con virus de alto riesgo.
- c. Las infecciones persistentes con virus de bajo riesgo.
- d. Cualquier tipo de infección con virus de alto riesgo.

6. Los HPV cutáneos que pueden subdividirse en virus de alto y bajo riesgo oncogénico son aquellos que están asociados a:

- a. Todas las lesiones cutáneas
- b. Sólo a la epidermodisplasia verruciforme
- c. Sólo a los carcinomas piel
- d. Ninguna de las opciones es correcta

7. En la carcinogénesis cutánea el HPV desempeña:

- a. El principal rol como carcinógeno que inicia y mantiene el fenotipo maligno
- b. No cumple ningún rol
- c. Sería un cofactor carcinogénico de la radiación UV que actuaría en las etapas iniciales de la transformación neoplásica
- d. Sería un cofactor carcinogénico de la radiación UV que actuaría en las etapas finales de la transformación neoplásica

8. El HPV, a diferencia de la mayoría de los virus, no se propaga en los cultivos "in vitro" convencionales; esto se debe a que:

- a. Tiene genoma defectivo.
- b. Requiere células diferenciadas para completar su ciclo replicativo.
- c. Necesita células híbridas.
- d. Ninguna de las opciones anteriores es correcta

9. Los métodos de detección de HPV cutáneos en el laboratorio virológico, requieren el uso de técnicas moleculares de:

- a. Elevada sensibilidad
- b. Elevada especificidad
- c. a y b son correctas
- d. Ninguna es correcta

10. La acción carcinogénica del HPV en la piel estaría vinculada, entre otros, con:

- a. La integración del ADN viral al genoma celular
- b. La interacción E6-prot.Bak
- c. La interacción E6-p53
- d. La interacción E7-pRB