

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

4

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

NEOPLASIAS CUTANEAS Y TRASPLANTE RENAL:
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL
DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. CARLA GENE LARCHER DUBON

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. ROCIO DE LA LUZ OROZCO TOPETE**

294393



INNSZ

MEXICO, D. F.

2001





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

Neoplasias cutáneas y trasplante renal: experiencia del Instituto

Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

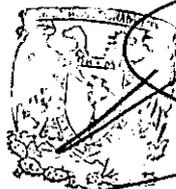
Tesis para obtener el título de especialista en Dermatología presentada por

Dra. Carla Gene Archer Dubon



Director de Tesis

Dra. Rocío de la Luz Orozco Topete



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M

**Neoplasias cutáneas y trasplante renal: experiencia del Instituto
Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"**

**Tesis para obtener el título de
Especialista en Dermatología**

Presentada por

Dra. Carla Gene Archer Dubon



Dra. Rocío de la Luz Orozco Topete

Director de Tesis



Dr. Luis F. Uscanga Dominguez

Director de Enseñanza

Dra. Linda García Hidalgo

Dra. Ma. Guadalupe Ortiz Pedroza

Dra. Josefina Carbajosa

Dr. Edgardo Reyes



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
~~Secretaría~~ DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Vocal

Vocal

Universidad Nacional Autónoma de México

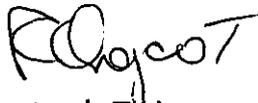
Facultad de Medicina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**Neoplasias cutáneas y trasplante renal: experiencia del Instituto
Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"**

Tesis para obtener el título de especialista en Dermatología presentada por

Dra. Carla Gene Archer Dubon



Director de Tesis

Dra. Rocío de la Luz Orozco Topete

INDICE

Introducción.....	página 2
Material y métodos.....	página 11
Resultados.....	página 13
Discusión.....	página 17
Tablas.....	página 23
Bibliografía.....	página 24

INTRODUCCION

El trasplante de órganos inició en la década de los sesenta y desde entonces se han llevado a cabo mundialmente más de 400,000 trasplantes de diversos órganos. (1) Se han realizado estudios que revelan que entre el 45-100% de estos pacientes desarrollan una dermatosis (2,3,4), por lo cual el dermatólogo juega un papel muy importante en el diagnóstico y manejo de estos pacientes. Estas dermatosis se pueden incluir principalmente en cuatro categorías etiológicas: 1) Efectos secundarios del uso continuo de drogas inmunosupresoras : síndrome de Cushing por el uso de prednisona (estrías, facies de luna llena, acné, eritema facial, piel seca, atrófica y friable, púrpura y telangiectasias), y aquellos relacionados con el uso de ciclosporina como hipertrichosis, hiperplasias sebáceas, quistes epidermoides, queratosis pilar e hipertrofia gingival. 2) Procesos infecciosos bacterianos, fúngicos y virales. Es interesante notar que la infección por virus del papiloma humano (VPH) es muy frecuente, encontrándose entre el 43-75% de estos pacientes. (1) Las

verrugas vulgares son la expresión clínica de la infección por VPH, y ocurren particularmente en áreas fotoexpuestas como cara, cuello, tórax, dorso de manos y antebrazos.

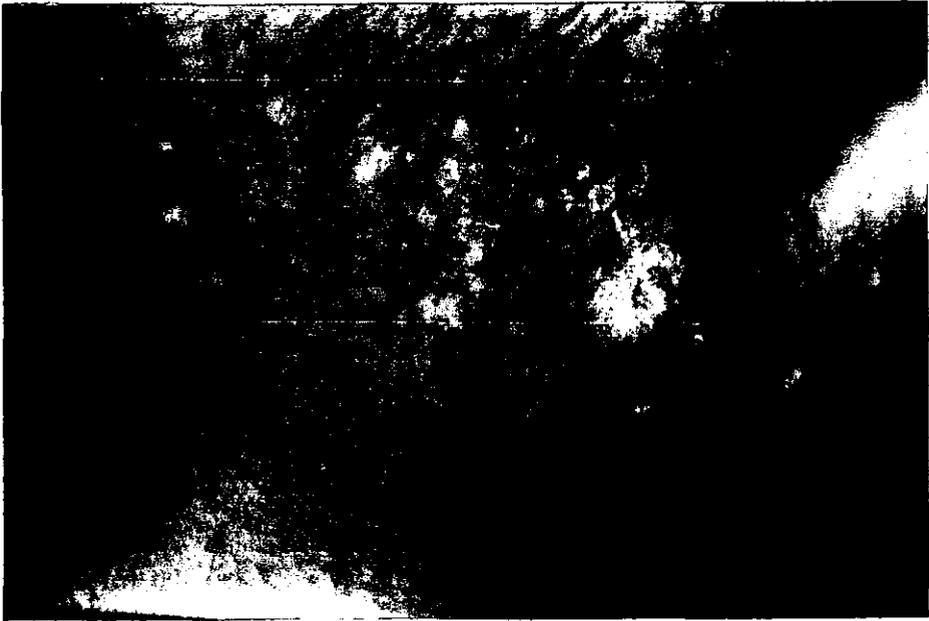


Figura 1. Dorso de mano de paciente trasplantado. Nótese la presencia de múltiples neoformaciones hiperqueratósicas que incluyen cuernos cutáneos, queratosis actínicas y verrugas vulgares. (Foto cortesía de la Dra. Rocío Orozco, Departamento de Dermatología, INNSZ)

3) Lesiones malignas y premalignas, tales como queratosis actínicas, queratoacantomas, carcinomas basocelulares, carcinomas epidermoides, melanoma maligno y tumores de la célula de Merkel. (2,4,5,6,7,8)



Figura 2. Carcinoma epidermoide en tórax anterior de paciente trasplantado. Nótese el eritema subyacente de la "V" del escote que es un área fotoexpuesta. (Foto cortesía de la Dra. Rocío Orozco, Departamento de Dermatología, INNSZ)

4) Dermatitis de etiologías diversas como escabiasis, queratosis seborréicas, pioderma gangrenoso, acantosis nigricans y otros.

Los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo que la población general de desarrollar procesos neoplásicos debido al uso prolongado de drogas inmunosupresoras. Los tumores de la piel son las neoplasias que más frecuentemente desarrolla el paciente con trasplante renal. (1) Se conoce que la interrelación de varios factores como exposición a la luz ultravioleta, infección por virus del papiloma humano e inmunosupresión conlleva al desarrollo del cáncer cutáneo.

Los mecanismos propuestos para la incidencia aumentada de cáncer cutáneo en pacientes trasplantados renales son la frecuente infección por virus oncogénicos (especialmente virus del papiloma humano, VPH) y una inmunovigilancia disminuida como resultado de la inmunosupresión farmacológica y de la exposición a luz ultravioleta.

La luz ultravioleta (LUV) es uno de los carcinógenos responsables del desarrollo de neoplasias cutáneas que más se ha estudiado. La evolución natural del carcinoma epidermoide, que se conoce tiene una asociación con exposición solar, incluye la aparición de queratinocitos dañados en piel con fotodaño crónico, la aparición clínica de queratosis actínicas con diferenciación

celular y proliferación aberrantes, carcinoma in situ, carcinoma epidermoide y carcinoma metastásico.

El antioncogén p53 juega un papel importante por ser un sensor universal de estrés genotóxico como el causado por luz UV, y funciona como mediador en el ciclo celular y de reparación del DNA dañado. Existe evidencia de que el gen supresor de tumores p53 es un regulador importante de la apoptosis inducida por luz ultravioleta en el queratinocito. En presencia de mutaciones irreparables, el p53 activa el programa de apoptosis celular. (9) Sin embargo en la carcinogénesis existen mutaciones tempranas del p53 y se cree que éstas condicionan que las células se vuelvan incapaces de reparar el DNA dañado o de morir en respuesta a una situación de estrés genotóxico como el inducido por luz UV. Ziegler y colaboradores (10) encontraron mutaciones del gen p53 en queratosis actínicas y carcinomas epidermoides, y al inactivar el p53 en piel de ratón se produjo una disminución en el desarrollo de queratinocitos apoptóticos generados por sobreexposición solar. Purdie et al (11) reportaron recientemente que el VPH tipo 77, que a la fecha se ha encontrado únicamente en las lesiones cutáneas de trasplantados renales, contiene un sitio que fija a la proteína p53. Además, demostraron que la

radiación UV estimula la actividad del VPH 77 y que ésta está mediada a través del sitio que fija al p53.

La inmunovigilancia cutánea está a cargo de las células de Langerhans intraepidérmicas, que son células dendríticas presentadoras de antígenos derivadas de la médula ósea. Pueden inducir o mitigar la respuesta inflamatoria antígeno-específica de la piel. La exposición cutánea a luz ultravioleta, especialmente la luz UV B, condiciona una disminución de la inmunovigilancia por su efecto sobre las células de Langerhans. (12) Se ha demostrado que las células de Langerhans disminuyen en número y sufren alteraciones morfológicas después de exposición a LUV B (13) lo cual repercute en una presentación de antígenos deficiente e incluso un estado de anergia o tolerancia. (14,15)

En el paciente trasplantado es más frecuente el carcinoma epidermoide, a diferencia de la población general. Este tumor generalmente aparece en áreas fotoexpuestas, tiende a ser múltiple y más agresivo de lo habitual.

El mayor número de muertes asociadas a cáncer cutáneo en el paciente trasplantado son por carcinoma epidermoide, a diferencia de la población general, donde el melanoma maligno causa el mayor número de metástasis a ganglios linfáticos y muerte por cáncer de piel.



Figura 3. Carcinoma epidermoide que presentó afección del hueso subyacente en piel cabelluda de paciente trasplantado. (Foto cortesía de la Dra. Rocío Orozco, Departamento de Dermatología, INNSZ)

El sarcoma de Kaposi también se ha identificado en pacientes inmunosuprimidos por diversas etiologías como SIDA, trasplante o malignidad; sin embargo, otras neoplasias cutáneas son infrecuentes.



Figura 4. Sarcoma de Kaposi en pulpejo de dedo del pie de paciente trasplantado. (Foto cortesía de la Dra. Rocío Orozco, Departamento de Dermatología, INNSZ)

En el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) se realizan trasplantes de órganos, principalmente de riñón, desde 1967. Debido al número importante de pacientes trasplantados en el INNSZ y la relevancia que el cáncer de piel puede alcanzar en ellos, decidimos realizar el presente trabajo con los siguientes objetivos:

- 1) identificar los tumores de piel en los pacientes trasplantados y sus factores de riesgo**
- 2) identificar y tipificar el virus del papiloma humano en los tumores de piel de los pacientes trasplantados.**

MATERIAL Y METODOS

El estudio se dividió en dos partes:

- 1) un estudio retrospectivo, transversal y observacional realizado en expedientes clínicos.
- 2) un estudio prospectivo, transversal y observacional usando biopsias de las neoplasias cutáneas.

Población de estudio: pacientes que desarrollaron cáncer de piel posterior a trasplante renal entre 1967 y 1997. Se revisaron los expedientes clínicos tomando en cuenta las siguientes variables: edad al trasplante, edad al diagnóstico de cáncer de piel, número de neoplasias, sitio anatómico, variedad histológica, número de neoplasias por paciente, tiempo transcurrido entre el trasplante y la aparición de la neoplasia cutánea, tipo de piel según la clasificación de Fitzpatrick (16), historia de exposición solar, origen del riñón trasplantado, inmunosupresión, evidencia clínica de infección por VPH (verrugas vulgares), enfermedad metastásica, tratamiento y mortalidad.

Biopsias de piel: todas las neoplasias fueron biopsiadas. Las biopsias se tiñeron de manera convencional con hematoxilina-eosina y aquellas con datos

citopáticos característicos de infección por virus del papiloma humano se seleccionaron para la realización de inmunohistoquímica (IH).

Inmunohistoquímica: se realizó según procedimientos previamente descritos (17) y aquellas biopsias positivas para VPH se utilizaron para realizar hibridación in situ (HIS) con el procedimiento descrito por Berumen y cols. (18) utilizando sondas biotinadas de menos de 300 bases específicas para los genotipos de VPH 6, 11, 16, 18, 33 y 35. (agradecemos al Dr. Jaime Berumen del Colegio Militar la donación de las sondas utilizadas y al Dr. Héctor Orozco del Departamento de Patología del INNSZ por el apoyo técnico en la realización de IH e HIS)

RESULTADOS

Entre 1967 y 1997 se realizaron un total de 466 trasplantes de riñón en 434 pacientes. El rango de edad al momento de la cirugía fue de 26-58 años, con una media de 39.1 años (no se atienden pacientes en edad pediátrica en este Instituto). Veintisiete pacientes (6.2%) desarrollaron enfermedad neoplásica, de los cuales 13 (2.9%) tuvieron cáncer de piel (10 hombres, 3 mujeres). La edad al momento del diagnóstico del cáncer de piel fue de 33-62 años con una media de 47.7 años, y el intervalo de tiempo transcurrido entre el trasplante y la aparición de cáncer cutáneo fue de 5-240 meses, con una media de 101 meses (8.4 años).

La clasificación de Fitzpatrick es un rango del I al VI, donde la piel tipo I es blanca y a la exposición solar siempre se quema y nunca broncea; tipo II es blanca, siempre se quema y se broncea poco y con dificultad; tipo III es blanca, se quema mínimamente y se broncea gradual e uniformemente; tipo IV es café clara, se quema mínimamente y siempre se broncea; tipo V es café, raramente se quema y se broncea profusamente en color oscuro y la piel tipo VI es café oscuro o negra, nunca se quema y se broncea profusamente en color oscuro. (16) Nueve de trece pacientes (69.2%) tenían piel tipo IV-V, y los

cuatro restantes tenían piel tipo I-II. Dos de éstos tenían historia de fotoexposición crónica intensa relacionada a su trabajo.

Doce pacientes recibieron el riñón de un donador vivo relacionado y uno de cadáver. Todos los pacientes recibieron esquemas inmunosupresores de azatioprina y prednisona a dosis convencionales. Un paciente recibió además ciclofosfamida, otro esplenectomía y cuatro ciclosporina.

Estos 13 pacientes desarrollaron entre ellos 57 neoplasias de piel histológicamente comprobadas: 89% tuvieron carcinomas epidermoides infiltrantes bien diferenciados (51 casos en 9 pacientes), 7% tuvieron carcinomas basocelulares (4 casos en 3 pacientes) y 3.5% tuvieron sarcomas de Kaposi (2 pacientes). No se observaron melanomas ni otros tumores de piel. La relación de carcinoma epidermoide/carcinoma basocelular fue de 12.75 a 1. Los pacientes presentaban entre 1 y 20 tumores, y todos los tumores a excepción de un carcinoma epidermoide en la región perianal se encontraban en áreas expuestas al sol.

Seis de 9 pacientes con carcinomas epidermoides (66%) tenían verrugas vulgares. Cinco de los 9 pacientes con carcinoma epidermoide padecían de verrugas vulgares recurrentes, y tres de éstos tenían múltiples carcinomas epidermoides.

Dos de los pacientes con carcinoma epidermoide tenían evidencia de enfermedad metastásica.

Todos los carcinomas basocelulares y epidermoides fueron extirpados quirúrgicamente. Ambos sarcomas de Kaposi se trataron con reducción de la inmunosupresión y uno adicionalmente con quimioterapia (vincristina y vinblastina) y suspensión de la ciclosporina. Aunado a esto, uno de los pacientes con múltiples carcinomas epidermoides recibió etretinato y otros tres con carcinomas epidermoides agresivos en manos fueron tratados con quimioexfoliaciones con ácido tricloroacético.

La mortalidad general fue de 4 pacientes, y la mortalidad relacionada a cáncer de piel fue de 3 pacientes (23%): 2 con carcinoma epidermoide metastásico y uno con sarcoma de Kaposi.

Inmunohistoquímica: Se estudiaron las biopsias de todos los pacientes con carcinoma epidermoide, y se escogieron 9 biopsias de 5 pacientes que tenían características citopáticas sugestivas de infección por VPH. Se realizó inmunohistoquímica (IH) e hibridación in situ (HIS) según técnicas previamente descritas (17,18) con sondas para los genotipos 6, 11, 16, 18, 33 y 35. Se demostró la presencia de VPH 6 en tres biopsias (33%), VPH 11 en tres biopsias (33%), VPH 16 en cinco biopsias (55%) y VPH 18 en una biopsia (11%).

Además, dos biopsias demostraron IH positiva pero HIS negativa a las sondas utilizadas, lo cual implica la presencia de algún otro VPH. Los dos pacientes de nuestra serie con el mayor número de carcinomas epidermoides fueron positivos para VPH 16 y 18. (Tabla 1)

Dos pacientes tuvieron carcinomas basocelulares multicéntricos superficiales, y debido a reportes previos de la asociación de este tumor con infección por VPH (19) se analizó uno de los tumores por IH e HIS, resultando ambos estudios negativos.

DISCUSION

Diversos estudios han señalado que entre el 45-100% de los pacientes trasplantados desarrollan una dermatosis (2,3,4) entre las cuales se encuentra el cáncer de piel que tiene gran relevancia clínica por su comportamiento biológico más agresivo. En este estudio encontramos que en el INNSZ hay una prevalencia baja de cáncer de piel (2.9%) en relación a estudios previamente publicados (20). El carcinoma epidermoide es el tumor más frecuente (89%), seguido del carcinoma basocelular (7%) y el sarcoma de Kaposi (3.5%). Consideramos que los factores de riesgo son inmunosupresión, infección por VPH y fotoexposición. El 66% de los pacientes con carcinoma epidermoide tienen verrugas vulgares y en estas se demostró la presencia de VPH 16 en 55%, VPH 6 en 33%, VPH 11 en 33%, y VPH 18 en 11%.

Los resultados obtenidos de este estudio fueron similares a aquellos reportados por otros grupos con relación a edad de aparición, frecuencia, tipos histológicos de las neoplasias cutáneas y relación carcinoma epidermoide/carcinoma basocelular. (20-23) Se ha reportado que la prevalencia del cáncer cutáneo en receptores de trasplante renal es del 0.5% al 16% (20) y es siete veces más frecuente que en la población general. En nuestro grupo de pacientes observamos una prevalencia de 2.9%, la cual

consideramos baja y que atribuimos a la piel oscura tipo IV-V de la mayoría de nuestra población. Se conoce que la incidencia del cáncer de piel varía con la cantidad de exposición solar. (6,7,8) En regiones de escasa luz solar hay un aumento de 4 a 7 veces con relación a población general, (22,24) pero existe un incremento importante, hasta de 21 veces, en áreas de sol abundante. Asimismo, el lapso de tiempo transcurrido entre el momento del trasplante y la aparición de la neoplasia cutánea (8.4 años promedio) fue mayor a lo reportado en otras series (20,22,25-27), y esto también lo atribuimos al tipo de piel de nuestros pacientes.

Los pacientes que desarrollaron neoplasias cutáneas múltiples y agresivas fueron aquellos de piel blanca (piel tipo I), con historia de exposición solar importante y presencia clínica de verrugas vulgares. Es bien sabido que a mayor tiempo de inmunosupresión, mayor prevalencia de verrugas vulgares y carcinoma epidermoide. (28) Los mecanismos propuestos para la incidencia aumentada de cáncer cutáneo en pacientes trasplantados renales son la facilitación de la infección por virus oncogénicos (especialmente virus del papiloma humano, VPH) e inmunovigilancia disminuida.

De acuerdo a reportes previos, los tipos de VPH más frecuentemente encontrados en receptores de trasplante renal son el 1, 2, 3, 4, 5, 10, 14, 36 y

aquellos asociados con la epidermodisplasia verruciforme (28, 29-31). Con las sondas disponibles en el laboratorio del INNSZ, se demostró la presencia de VPH 6, 11,16 y 18. Estos tipos de VPH se han encontrado previamente en carcinomas epidermoides orales y genitales. (28) Dos pacientes tuvieron IH positiva pero HIS negativa a las sondas utilizadas, lo cual implica la presencia de algún otro VPH. Los dos pacientes de nuestra serie con el mayor número de carcinomas epidermoides fueron positivos para VPH 16 y 18, que se han asociado de manera importante con displasia de alto grado, carcinoma in situ y carcinoma invasor del cérvix. (28)

La mayoría de los casos de carcinoma epidermoide y basocelular fueron tratados quirúrgicamente con éxito. No obstante, dos pacientes fallecieron a consecuencia de carcinoma epidermoide metastásico. Una de ellos tuvo un carcinoma epidermoide de labio que fue extirpado quirúrgicamente, y tres años después desarrolló carcinoma epidermoide del esófago el cual condicionó su muerte. Nos llama la atención que esta paciente no tenía queratosis actínicas o neoplasias malignas en la cara, como ha sido reportado previamente. (32)

Existen reportes que sugieren que el etretinato a dosis bajas combinado con tretinoína tópica representa un régimen efectivo preventivo del desarrollo de verrugas vulgares y carcinoma epidermoide (33). Nosotros tratamos a uno

de nuestros pacientes con este esquema durante 4 años. No se observó mejoría significativa en los primeros dos años; sin embargo en los años 3 y 4 el paciente presentó únicamente un tumor por año, a diferencia de años previos. El tratamiento tuvo que ser discontinuado porque el paciente desarrolló pseudotumor cerebri. Posterior a la suspensión del medicamento el paciente nuevamente aumentó la frecuencia de aparición de tumores cutáneos. Mc Kenna y Murphy (34) reportaron recientemente su experiencia usando acitretin a dosis bajas (0.3 mg/kg/día) durante 5 años, donde observaron una reducción significativa en el número de tumores que desarrollaron los pacientes durante el tratamiento. Los retinoides sistémicos probablemente son una estrategia útil para la reducción a largo plazo del cáncer cutáneo en pacientes trasplantados con neoplasias múltiples.

Se ha documentado que el sarcoma de Kaposi se incrementa 400-500 veces en los receptores de trasplantes. (35) Sin embargo, como en otros países de occidente, el sarcoma de Kaposi no es frecuente en nuestra población. Observamos una prevalencia de 0.5% en nuestro grupo, en comparación al 3.7% reportado por el Cincinatti Transplant Tumor Registry y al 87.5% observado en Arabia Saudita (36). Los hallazgos de secuencias de herpes virus tipo 8 en sarcoma de Kaposi en pacientes con y sin SIDA probablemente sugieren la

presencia de una enfermedad infecciosa oportunista, (37) y posiblemente esta infección sea infrecuente en nuestra población. El sarcoma de Kaposi es una consecuencia seria de la inmunosupresión que se puede tratar con reducción de la misma; sin embargo, en el paciente trasplantado esto implica rechazo del injerto. (38) A diferencia de otros reportes (39), nuestros pacientes con sarcoma de Kaposi no respondieron satisfactoriamente a la disminución de los medicamentos inmunosupresores y al uso de quimioterapia. Uno de los pacientes respondió adecuadamente de manera inicial, no obstante posteriormente progresó el sarcoma cuando se reinstaló la inmunosupresión para manejo del rechazo del injerto. Este paciente falleció por una neumonía oportunista secundaria a neutropenia por la quimioterapia. El otro paciente con sarcoma de Kaposi continúa desarrollando lesiones nuevas.

El desarrollo de malignidad es un proceso multifactorial. Debido a que actualmente no existe un tratamiento curativo para la infección del virus papiloma humano, el tratamiento y prevención de otros cocarcinógenos como daño actínico, ingesta de arsénico, radiación con rayos X y trauma son de gran importancia para disminuir la incidencia de neoplasias malignas de piel en esta población. (26) Debido a que todas las neoplasias en esta serie a excepción de una se encontraban en áreas fotoexpuestas, se puede concluir que la luz UV

actúa como cocarcinógeno importante. (27,28) Consideramos que el daño actínico acumulado, aunado a periodos de inmunosupresión prolongados e infección con un virus oncogénico como el VPH son responsables del desarrollo del cáncer cutáneo en estos pacientes.

Se ha reconocido que el uso continuo de filtros solares es un factor importante en la prevención de daño actínico, y debe ser obligatorio para todo paciente trasplantado, así como evidentemente el evitar la exposición solar. Las neoplasias cutáneas que habitualmente tienen un curso benigno en la población general pueden representar un severo problema de salud en el trasplantado e incluso ser la causa de su muerte. Las neoplasias cutáneas que desarrollan estos pacientes son frecuentemente clínicamente atípicas y pueden confundirse fácilmente con otras dermatosis como verrugas, hiperqueratosis y queratoacantomas. Los dermatólogos jugamos un papel importante en el manejo del paciente trasplantado, tanto en el diagnóstico y tratamiento de estas lesiones atípicas, como en la educación de pacientes en cuanto a cuidado de su piel y sospecha de lesiones malignas. La vigilancia dermatológica continua y cercana es de gran relevancia en todo paciente trasplantado.

Tabla 1

Paciente (# biopsia)	IH	VPH 6	VPH 11	VPH 16	VPH 18
1 (90-2128)	positiva	no	no	no	no
2 (95-862)	positiva	no	no	no	no
3 (93-102)	negativa	sí	no	no	no
4 (92-131)	negativa	sí	no	sí	no
4 (95-3431)	negativa	no	no	sí	no
4 (95-754)	negativa	sí	no	no	no
5 (94-3437)	positiva	no	sí	sí	no
5 (95-3335 D)	positiva	no	sí	sí	sí
5 (95-3335 K)	negativa	no	sí	sí	no

Tabla I: Resultados de inmunohistoquímica (IH) e hibridación in situ (HIS) con sondas para genotipos 6,11,16,18,33 y 35. No se detectó VPH genotipos 33 y 35 en ninguna biopsia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Penn, I. Skin Disorders in Organ Transplant Recipients. Arch Dermatol 133:221-223,1997.
- 2) Koranda FC, Dehmel EM, Kahn G, Penn I. Cutaneous complications in immunosuppressed renal homograft recipients. JAMA 229:419-424,1974.
- 3) Euvrard S, Kanitakis J, Chardonnet Y, Noble CP, Touraine JL, Faure M, Thivolet J, Claudy A. External anogenital lesions in organ transplant recipients: a clinicopathologic and virologic assessment. Arch Dermatol 133:175-178, 1997.
- 4) Strumia R, Perini L, Tarroni G, Fiocchi O, Gilli P.. Skin lesions in kidney transplant recipients. Nephron 62:137-141,1992.

- 5) Hepburn DJ, Divakar D, Bailey RR, MacDonald KJS. Cutaneous manifestations of renal transplantation in a New Zealand population. *N Z Med J* 107:497-499,1994.
- 6) Penn I. Immunosuppression and skin cancer. *Clin Plast Surg* 7:361-368, 1980.
- 7) Penn I. Epidemiology of cancer in transplant patients en Touraine JL, Traeger J, Beteul H, Dubernard JM, Revillard JL, Dupuy C (eds). *Cancer in Transplantation: Prevention and Treatment*. Norwell, Mass:Kluwer Academic Publishers, 1996, p. 3-15
- 8) Sheil AGR. Skin cancer in renal transplant recipients. *Transplant Sci* 4:42-45, 1994.
- 9) Canman CE, Kastan MB: Three paths to stress relief. *Nature* 384:213-214, 1996.
- 10) Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, Remington L, Jacks T, Brash DE. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 372:773-776, 1994.
- 11) Purdie KJ, Pennington J, Proby CM, Khalaf S, de Villiers EM, Leigh IM, Storey A. The promoter of a novel human papillomavirus (HPV77)

- associated with skin cancer displays UV responsiveness, which is mediated through a consensus p53 binding sequence. *EMBO J* 18:5359-69, 1999.
- 12) Meunier, L. Ultraviolet light and dendritic cells. *European J Dermatology* 9:4:269-75, 1999.
- 13) Aberer W, Schuler G, Stingl G, Honigsmann H, Wolff K. Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 76:202-10, 1981.
- 14) Czernielewski J, Vaigot P, Asselineau D, Prunieras M. In vitro effect of UV radiation on immune function and membrane markers of human Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 83:62-5, 1984.
- 15) Rattis FM, Concha M, Dalbiez-Gauthier C, Courtellemont P, Schmitt D, Peugeot-Navarro J. Effects of ultraviolet B radiation on human Langerhans cells: functional alteration of CD86 upregulation and induction of apoptotic cell death. *J Invest Dermatol* 111:373-9, 1998.
- 16) Pathak MA, Fitzpatrick TB. Preventive Treatment of Sunburn, Dermatoheliosis and Skin Cancer with Sun-Protective Agents en Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds). *Dermatology in General Medicine*, 4th Ed. McGraw-Hill, 1993, p. 1694
- 17) Sternber LA. *Immunocytochemistry*. 2nd Ed. New York, Wiley 1979, p.104

- 18) Berumen J, Unger ER, Casas L, Figueroa P. Amplification of human papillomavirus types 16 and 18 in invasive cervical carcinoma. *Hum Pathol* 26:676-81, 1995.
- 19) Obalek S, Favre M, Jablonska S, Szymanczy KJ, Orth G. Human papillomavirus type 2-associated basal cell carcinoma in two immunosuppressed patients. *Arch Dermatol* 124:930-4, 1988.
- 20) Gupta AK, Cardella CJ, Haberman HF. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol* 122:1288-93, 1986.
- 21) Hoover R, Fraumeni JF Jr. Risk of cancer in renal-transplant recipients. *Lancet* 2:55-7, 1973.
- 22) Hoxtell EO, Mandel JS, Murray SS, Schuman LM, Goltz RW. Incidence of skin carcinoma after renal transplantation. *Arch Dermatol* 113:436-8, 1977.
- 23) Blohme I, Larko O. Premalignant and malignant skin lesions in renal transplant patients. *Transplantation* 37:165-7, 1984.
- 24) Kinlen LJ, Sheil AGR, Peto J, Doll R. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *BMJ* 2:1461-1466, 1979

- 25) Mankin J, Hudson S, Barber WH, Deierhoi MH, Diethelm AG. A parametric analysis of the hazard of cancer after transplantation. *Transplant Proc* 21:3201, 1989.
- 26) Walder BK, Robertson MR, Jeremy D. Skin cancer and immunosuppression. *Lancet* 2:1282, 1971.
- 27) Boyle J, Mackie RM, Briggs JD, Junor BJ, Aitchison TC. Cancer, warts and sunshine in renal transplant patients. A case control study. *Lancet* 1:702-5, 1984.
- 28) Quan MB, Moy RL. The role of human papillomavirus in carcinoma. *J AM Acad Dermatol.* 25:698-705, 1991.
- 29) Dyall-Smith D, Trowell H, Dyall-Smith ML. Benign human papillomavirus infection in renal transplant recipients. *Int J Dermatol* 30:785,1991.
- 30) Tieben LM, Berkhout RJM, Smits HL, Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, Bruijn JA, Van Der Woude FJ, Schegget J . Detection of epidermodysplasia verruciformis-like human papillomavirus types in malignant and premalignant skin lesions of renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 131:226, 1994.

- 31) Leigh IM, Buchanan JA, Harwood CA, Cerio R, Storey A. Role of human papillomaviruses in cutaneous and oral manifestations of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 21 Suppl 1:s49-57, 1999.
- 32) King GN, Healy CM, Glover MT, Kwan JT, Williams DM, Leigh IM, Worthington HU, Thornbill MH. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 332:1052, 1995.
- 33) Rook AH, Jaworsky C, Nguyen T, Grossman RA, Wolfe JT, Witmer WK, Kligman AM. Beneficial effect of low dose systemic retinoid in combination with topical tretinoin for the treatment and prophylaxis of premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation* 59:714, 1995.
- 34) McKenna DB, Murphy GM. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *Br J Dermatol* 140:656-60, 1999.
- 35) Harwood AR, Osoba D, Hofstader SL, Goldstein MB, Cardella CJ, Holecek MJ, Kunynetz R, Giammarco KA: Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplant. *Am J Med* 67:759-65, 1979.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 36) Qunibi W, Akhtar M, Sheth K, Ginn HE, Al-Furayh O, De Vol EB, Taher S. Kaposi's sarcoma: the most common tumor after renal transplantation in Saudi Arabia. *Am J Med* 84:225, 1988.
- 37) Moore PS, Chang Y. Detection of herpes virus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 332:1181, 1995.
- 38) Ostlere LS, Harris D, Sweny P, Rustin MH. Kaposi's sarcoma following renal transplantation. *Int J Dermatol* 31:439, 1992.
- 39) Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, Van der Woude FJ, Vandenbroucke JP, Schreuder GM, Thorogood J, Persijn GG, Claas FH. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 325:843, 1991.