

CARCINOM METATIPIC DE PIRAMIDĂ NAZALĂ LA UN PACIENT CU EPIDERMODISPLAZIE VERUCIFORMĂ LEWANDOWSKY- LUTZ ȘI LIMFOM HODGKIN CU CELULARITATE MIXTĂ

METATYPICAL CARCINOMA NASAL PYRAMID IN A PACIENT WITH LEWANDOWSKY- LUTZ VERRUCIFORMIS EPIDERMODISPLASIA AND HODGKIN LYMPHOMA MIXED CELLULARITY

V. PĂTRAȘCU*, CLAUDIA CÎRSTEA*, RALUCA CIUREA*

Rezumat

Introducere: Imunosupresia reprezintă un parametru fundamental pentru apariția și dezvoltarea carcinoamelor cutanate. Carcinomul metatipic reprezintă aproximativ 5% din aceste tumori. Epidermodisplazia veruciformă Lewandowsky-Lutz (EV) este o afecțiune rară, care predispune la infecții cutanate cu HPV, unele tipuri fiind implicate în etiopatogenia carcinoamelor cutanate.

Limfomul Hodgkin (LH) reprezintă proliferarea malignă a sistemului limfocito-histiocitar, însoțit de reacție inflamatorie granulomatoasă caracterizată prin prezența celulelor Reed-Sternberg.

Prezentăm un bolnav cu EV și LH care a dezvoltat un carcinom metatipic pe piramida nazală.

Caz clinic: pacient în vârstă de 62 ani, cunoscut cu EV de 25 ani și LH cu celularitate mixtă din anul 1989, s-a prezentat pentru o formațiune tumorală ulcerată, acoperită parțial de o crustă hematică, cu un diametru de 1,5 cm, localizată la nivelul piramidei nazale. Tumora evolua de un an. La examenul dermatologic s-au decelat papule și tumori rotund ovalare de culoarea tegumentului, unele cu suprafața keratozică, cu diametrul cuprins între 0,4-1,6 cm, localizate pe mâini și dosul picioarelor. S-a efectuat excizia chirurgicală a formațiunii tumorale de la

Summary

Introduction: Immunosuppression is a fundamental parameter for the emergence and development of skin carcinomas.

Metatypical carcinoma represents approximately 5% of these tumors.

Lewandowsky-Lutz verruciformis epidermodisplasia is a rare condition that predisposes to skin infections with HPV, some of types are involved in the etiopathogenesis of skin carcinomas.

Hodgkin lymphoma (HL) is a malignant proliferation limfocito-histiocytic system, accompanied by granulomatous inflammation characterized by presence of Reed-Sternberg cells.

We present a patient with EV and HL which developed a metatypical carcinoma on nasal pyramid.

Clinical case: A 62-year old man, known with EV for 25 years and HL since 1989, presented for a circular ulcer, cover by hemorrhagic crust with 1.5cm diameter, located on nasal pyramid appeared one year ago. Dermatological exam: circular ulcer, cover by hemorrhagic crust with 1.5cm diameter, located on nasal pyramid, papules and tumors firms skin-colored, hiperkeratotic surface,

* Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, Clinica de Dermatologie/University of Medicine and Pharmacy of Craiova Dermatology Department.

nivelul piramidei nazale, iar examenul histopatologic a evidențiat un carcinom metatipic. Examenul histopatologic al unei leziuni acrale a confirmat EV.

Discuții: EV, prin imunosupresia cunoscută, și tulburările imunologice întâlnite în LH, plus tratamentul efectuat pentru afecțiunea limfo-histiocitară proliferativă au contribuit la dezvoltarea carcinomului metatipic la bolnavul nostru.

Concluzie: Bolnavii cu EV și LH trebuie examinați periodic de dermatolog, având în vedere riscul dezvoltării de cancere cutanate.

Cuvinte cheie: carcinom metatipic, Epidermodisplazie veruciformă Lewandowsky-Lutz, limfom Hodgkin.

dimensions between 0,4-1,6 cm located on the dorsa of the hands and feet. We performed surgical excision of tumor from nose and biopsy from a distal lesion and histological findings were metatypical carcinoma and verruca.

Discussions: EV, through immunosuppression well known and immunological disorders seen in HL plus treatment for this disease, we believe have contributed to the development of the metatypical carcinoma.

EV and HL patients should be examined by dermatologist given the risk of developing skin cancers

Key words: metatypical carcinoma, Lewandowsky-Lutz verruciformis epidermodisplasya, Hodgkin lymphoma.

Epidermodisplazia veruciformă Lewandowsky-Lutz (EV) este o afecțiune rară, cu transmitere de obicei autozomal recesivă, care predispune pacienții la infecții cu HPV și la dezvoltarea de carcinoame cutanate. Au fost descrise și unele cazuri cu transmitere autozomal dominantă.

Carcinomul metatipic reprezintă cca. 5% din carcinoamele cutanate. El este localizat îndeosebi pe tegumentul fotoexpus și nu îmbracă aspecte clinice particulare, diagnosticul fiind strict histopatologic.

Limfomul Hodgkin este o boală malignă a sistemului limfocito-histiocitar însoțită de reacție inflamatorie granulomatoasă caracterizată prin prezența celulelor Reed-Sternberg. Clinic se manifestă prin hipertrofierea organelor limfoide cu visceralizare ulterioară, însoțită sau nu de fenomene de tip general (febră, scădere ponderală, prurit etc.).

Noi prezentăm un bolnav cu Epidermodisplazie veruciformă Lewandowsky-Lutz și limfom Hodgkin cu celularitate mixtă, care a dezvoltat pe piramida nazală un carcinom metatipic.

Caz clinic

Pacient în vârstă de 62 ani, pensionar, s-a prezentat pentru o formațiune tumorală ulcerată localizată pe piramida nazală. AHC au fost ne semnificative. Din antecedentele personale patologice reținem: limfom Hodgkin cu celularitate mixtă din 1989 (pentru care a efectuat chimioterapie – ciclofosamidă, vincristină,

Epidermodysplasia verruciformis (EV) is a rare disease, is most commonly inherited in an autosomal recessive manner, which predisposes to skin infections with HPV, some of types are involved in the etiopathogenesis of skin carcinomas. It has been described some types autosomal dominant.

Metatypical carcinoma represents approximately 5% from skin carcinomas. It's located on sun-exposed areas and doesn't have typical features, the diagnosis is strictly histological.

Hodgkin lymphoma (HL) is a malignant proliferation limfocito-histiocytic system, accompanied by granulomatous inflammation characterized by presence of Reed-Sternberg cells.

Clinical manifests with enlargement of one or more lymph nodes, with or without systemic symptoms(fever, weight loss, pruritus etc)

We present a patient with Lewandowsky-Lutz verruciformis epidermodisplasya and Hodgkin lymphoma mixed cellularity, which developed metatypical carcinoma on nasal pyramid.

Clinical case

A 62 year-old man, retired, presented for a tumor ulcerated located on nasal pyramid. His family history was irrelevant. His personal history: Hodgkin lymphoma mixed cellularity since 1989 (chemotherapy with - cyclophosphamide vincristine prednisone - and radio-

prednison- și radioterapie), fibrilație atrială permanentă, hipertensiune arterială și adenom de prostată.

Anamnesic, formațiunea de la nivelul piramidei nazale a apărut în urmă cu un an, iar leziunile verucoase de 25 de ani.

Examenul clinic general: pacient supra-ponderal (IMC 26,31), cifoză toracică, dureri ușoare la mobilizarea articulațiilor mari periferice, arie precordială de aspect normal, zgomote cardiace aritmice, tranzit intestinal încetinit (1 scaun la 2-3 zile), poliurie, nicturie.

La examenul dermatologic s-a decelat o formațiune tumorală ulcerată, acoperită de o crustă hematică, cu marginile infiltrate, cu diametrul de 1,5 cm, localizată la baza piramidei nazale (fig. 1, 2) și multiple papule și tumori rotund ovalare de culoarea tegumentului, cu suprafața keratozică, cu dimensiuni cuprinse între 4 și 16mm, localizate pe dosul mâinilor (fig. 3) și dosul picioarelor (fig. 4), care au apărut în urmă cu 25 de ani.

Am efectuat excizia in toto a formațiunii tumorale de la nivelul piramidei nazale (fig. 5) și am recoltat o formațiune de la nivelul mâinii drepte pentru examen histopatologic. Rezultatul a relevat carcinom metatipic (carcinom scuamos bine diferențiat și carcinom bazocelular solid) pentru tumora de la nivelul piramidei nazale (fig. 6, 7, 8) și aspect tipic de verucă (fig. 9) pentru leziunea de la nivelul mâinii drepte: acantoză papilară, hiperkeratoză marcată, cu prezența

therapy), Permanent atrial fibrillation, HTN, Benign prostatic hyperplasia.

History the tumor from nasal pyramid appeared one year ago and the warts 25 years ago.

Clinical examination: overweight patient (BMI 26,31), cervical kyphosis, slight pain in peripheral large joints on mobilization, normal aspect chest area, arrhythmic heart sounds, slowed intestinal transit (1 stool every 2-3 days), polyuria, nocturia.

Dermatologic examination revealed: tumor ulceration, cover by hemorrhagic crust, infiltrated with 1.5 cm diameter, located on nasal pyramid (fig 1,2) and many papules and tumors round, skin-colored, hiperkeratotic surface, dimensions between 4-15 mm located on the dorsa of the hands (fig. 3) and feet (fig. 4) appeared 25 years ago.

We performed surgical excision of tumor from nose (fig. 5) and biopsy from a lesion of right hand. The result was: metatypical carcinoma (squamous cell carcinoma, well differentiated and solid basal cell carcinoma) for nasal lesion (fig. 6, 7, 8) and typical lesion of verruca for lesion on right hand (fig. 9): papillary acanthosis, hyperkeratosis, marked with the



Fig. 1. Carcinom metatipic piramida nazală.
Epidermodisplazie veruciformă.
Metatypical carcinoma nasal pyramid. Lewandowsky-Lutz
verruciformis epidermodisplasya



Fig. 2. Carcinom metatipic piramida nazală. Papiloame
Metatypical carcinoma nasal pyramid. Papillomas



Fig. 3. Epidermodisplazie veruciformă- leziuni la nivelul mâinilor
Verruciformis epidermodisplasya- lesions on hands



Fig. 4. Epidermodisplazie veruciformă- leziuni la nivelul piciorului
Verruciformis epidermodisplasya- lesions on foot



Fig. 5. Aspectul după excizia carcinomului metatipic
Appearance after excision of metatypical carcinoma

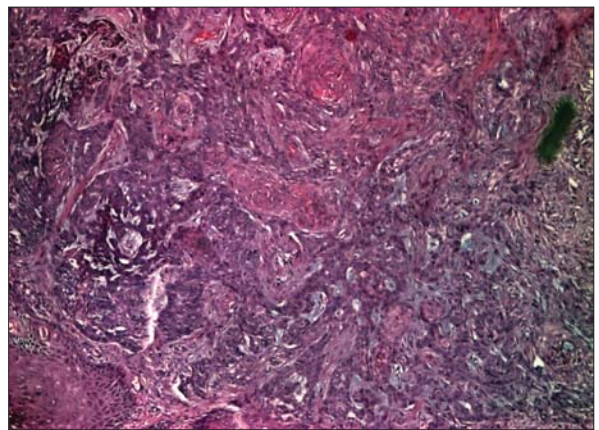


Fig. 6. HE X 4- Carcinom metatipic: arii de carcinom scuamos bine diferențiat și arii de carcinom bazocelular solid
Metatypical carcinoma: areas of squamous cell carcinoma well differentiated and solid basal cell carcinoma

paracheratozei în grade variabile, astfel că se pot observa numeroși nuclei în stratul cornos . Se observă o vacuolizare distinctă a celulelor din porțiunea superioară a stratului spinos și sunt prezente numeroase mitoze.

Pe baza examenului clinic și examenului histopatologic am stabilit următoarele diagnostice: Carcinom metatipic piramida nazală; Epidermodisplazia veruciformă Lewandowsky-Lutz; Limfom Hodgkin cu celularitate mixtă.

presence varying degrees of parakeratosis, so that you can detect numerous nuclei in the stratum corneum. There is a distinct vacuolization of cells in the upper portion of the layer and numerous mitoses are present.

Based on history, clinical examination and laboratory investigations we established these diagnosis of certitude: Metatypical cell carcinoma on nasal pyramid, Lewandowsky-Lutz verruciformis epidermodisplasya, Hodgkin lymphoma mixed cellulary.

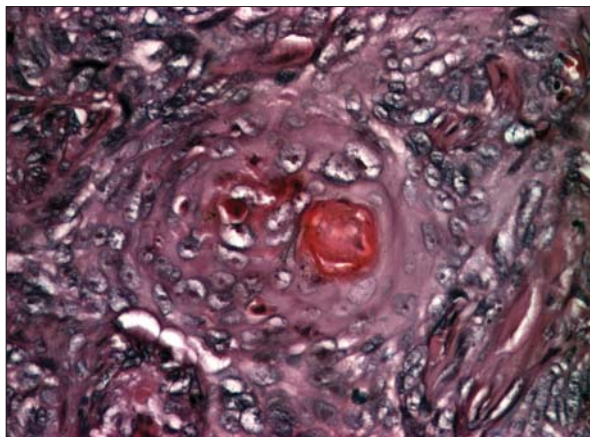


Fig. 7. HE X 20- Componenta scuamoasă a carcinomului metatipic. Se observă prezența unei perle de keratină în centrul insulelor tumorale
Squamous component of metatypical carcinoma. Notice the presence of keratin pearls in the center of tumor islands

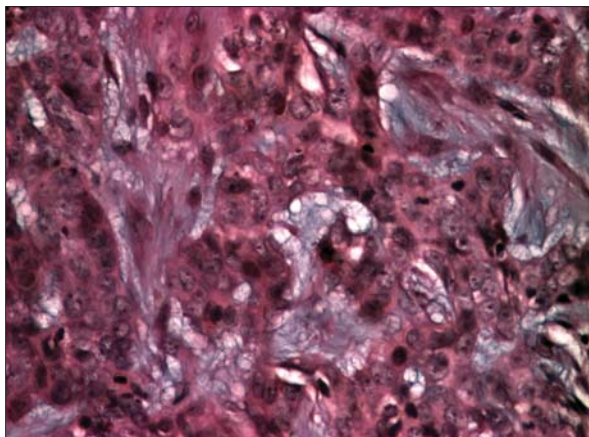


Fig. 8. HE X 20- Componenta bazocelulară (detaliu CBC solid) a carcinomului metatipic
Solid basal cell component of metatypical carcinoma

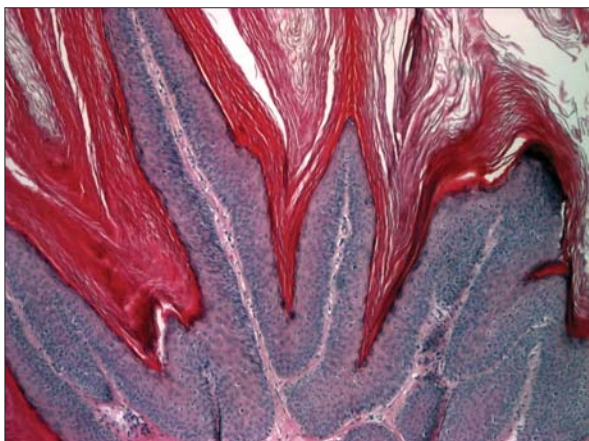


Fig. 9. HE- Aspectul unei veruci vulgare
Histopathological aspect of verruca vulgaris

Discuții

Carcinomul metatipic este o formă rară de carcinom, care are trăsături atât de carcinom bazocelular, cât și de carcinom scuamos. Prezintă asemănări clinice cu cele două forme din care este compus. Aspectele carcinomului bazo-scuamos și prezența zonelor intermediare de diferențiere ale acestei tumori au fost subliniate de către unii autori [1,2]. Aceștia au sugerat că un carcinom bazocelular metastatic și carcinomul metatipic pot fi aceeași tumoră. Această tumoră ar trebui să

Discussions

Metatypical carcinoma is a rare form of carcinomas, which shares the features of both the basal and squamous cell carcinoma. The aspects of basosquamous and the presence of intermediate differentiated areas of this tumors were cited by some authors [1,2]. They suggested that metastatic basal cell carcinoma and metatypical carcinoma may be the same tumor. This tumor should be considered as another skin cancer, with

fie considerată ca un alt tip de cancer de piele cu caracteristicile sale speciale, cum ar fi comportamentul clinic și particularitățile histologice. Histopatologic, include aspecte de carcinom bazocelular ce coexistă cu arii de carcinom scuamos, acestea putând avea o tranziție netă între ele sau putând fi intricate.

Ariile de carcinom scuamos se caracterizează prin prezența unor insule sau cordoane de celule tumorale asemănătoare celor din stratul malpighian, în care celulele carcinomatoase au formă poligonală, citoplasmă abundentă, eozinofilă, iar nucleii au talie și colorabilitate variabile. În formele diferențiate, celulele tumorale evoluează către maturare și cheratinizare, dispunându-se sub forma unor structuri lamelare concentrice, rotund-ovalare, numite perle cheratozice.

Ariile de carcinom bazocelular prezintă tipic celule carcinomatoase cu aspect similar celor din stratul bazal al epidermului, fiind celule de talie mică, cu citoplasmă redusă cantitativ, bazofilă și cu nucleii hiperchromi. Celulele sunt dispuse în insule sau plaje, având o distribuție caracteristică la periferia acestora, anume palisadică, perpendiculară pe stroma tumorală.

Deoarece este o tipologie intermediară între carcinom bazocelular și carcinom cu celule scuamoase, carcinomul metatipic simulează din punct de vedere clinic un bazocelular, dar în comparație cu acesta este mai agresiv și predispus la metastaze [3]. După Bowman și colab., [citat de 4] carcinomul metatipic este agresiv și metastatic, cu rate de metastaze raportate până la 7,4%. Conform studiului [4] efectuat de Mauro Tarallo și colab., după o excizie chirurgicală cu margini de 3-5 mm, rata recidivei a fost de 10%. În ceea ce privește tratamentul carcinomului metatipic nu s-a ajuns la un consens. Totuși carcinomul metatipic necesită un management diferit de carcinomul bazocelular. În special când formațiunea tumorală are un istoric de creștere rapidă ar trebui efectuată o excizie mai largă, asemănătoare intervenției pentru carcinomul scuamos.

Epidermodisplazia veruciformă Lewandowsky-Lutz este o afecțiune rară, cu transmitere de obicei autozomal recesivă, care predispune pacienții la infecții cu HPV și dezvoltarea de carcinoame cu celule scuamoase

its own particular characteristics, such as behaviour and histological features. Histopathological, includes aspects of basal cell carcinoma areas, which coexist with squamous cell carcinoma ones and they can have a clear transition between them, or may be intricate.

The areas of squamous cells carcinoma is characterized by the presence of islands or cords of tumor cell similar to those of the malpighian layer, with polygonal cells, abundant cytoplasm and eosinophilic nuclei which have a patchy stain. In differentiated forms, tumor cells develop into maturation and keratinization, being set in keratotic pearls.

The areas of basal cell carcinoma present typical tumor cells with similar appearance to those of the basal layer of the epidermis: small cells with low quantity basophilic cytoplasm and hyperchromatic nuclei. The cells are arranged in typical islands, having a characteristic palisade arrangement at the periphery, perpendicular on the tumor stroma.

Because it is an intermediate typology between basal cell carcinoma and squamous cell metatypical carcinoma, it clinically simulates a basal cell, but in comparison it is more aggressive and prone to metastasis [3]. After Bowman et al., [Cited 4] metatypical carcinoma is aggressive and metastatic with reported metastatic rates to 7,4%. According to the study [4] conducted by Mauro Tarallo et al. after a surgical excision with margins of 3-5 mm, relapse rate was 10%. In the treatment of metatypical carcinoma, no consensus has been reached. However, metatypical carcinoma requires a different management than basal cell carcinoma. Especially when the tumor has a history of rapid growth, a wider excision, similar to that for squamous cell carcinoma, should be made.

Lewandowsky-Lutz verruciformis epidermodisplasia is a rare disease, most commonly inherited in an autosomal recessive manner, a disorder that predisposes patients to widespread human papillomavirus (HPV) infection and cutaneous squamous cell carcinomas [5, 6]. Although epidermodysplasia verruciformis is most commonly inherited in an autosomal recessive manner, an autosomal dominant inheritance has also been described. Patients with EV are usually infected with multiple types of

[5, 6]. Deși EV este cel mai frecvent moștenită autozomal recesiv, au fost descrise și forme transmise autozomal dominant. Pacienții cu EV sunt de obicei infectați cu multiple tipuri de HPV. Sunt implicate mai mult de 30 tipuri HPV. Tipurile 4, 5a, 5b, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 47 și 50, au fost identificate în leziunile de EV. Tipurile HPV-5 și HPV-8 au fost izolate în mai mult de 90% din leziunile de EV asociate carcinoamelor scuamoase.

Etiopatogenia EV este legată de un defect al imunității celulare, cu producerea unor mutații la nivelul genelor EVER1 și EVER2 (banda 17q25), rezultând proteine modificate ale membranei reticulului endoplasmatic. Deși rolul genelor

EVER1 și EVER2 în EV rămâne neclar, o ipoteză se referă la faptul că ele sunt implicate în controlul infecției keratinocitelor cu HPV, sau joacă un rol în răspunsul imun la infecția în sine. Acest deficit imunitar, genetic sau câștigat, se caracterizează prin inhibiția activității Natural Killer și a activității citotoxice a celulelor T [7]. Majoritatea cazurilor de EV apar în asociere cu imunopresia, cum ar fi infecția cu HIV, transplantul de organe sau limfopenia idiopatică.

Au fost identificate defecte în funcția proteinelor Fas (CD95, receptorul pentru apoptoză), împreună cu variații genetice ale perforinelor, sugerând că această combinație a dus la sensibilitate crescută la infecția cu HPV. Rolul HPV în dezvoltarea cancerului este susținut de identificarea ADN-ului viral în cadrul tumorilor maligne întâlnite la bolnavii cu EV. Cofactorii cancerigeni, precum ultravioletele și radiațiile X, sunt foarte probabil implicați în progresia verucilor și dezvoltarea de carcinoame. Anumite studii au arătat că interacțiunile au loc între HPV oncogenice și proteine antioncogene, cum ar fi p53 și pRb, perturbând repararea ADN-ului, apoptoza etc. La pacienții cu EV s-au descoperit [8] și niveluri scăzute de IL 10.

Manifestări clinice ale EV sunt reprezentate de papule keratozice similare verucilor și macule eritematoase sau hiper/hipopigmentate, uneori ușor atrofile, localizate pe genunchi, coate și trunchi. Leziunile asemănătoare verucilor vulgare apar de obicei în copilărie localizate pe dosul mâinilor, față și gât. Leziunile pot progresa și forma plăci verucoase, noduli, sau se pot transforma în carcinoame spino-celu-

HPV. Types 4, 5a, 5b, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 47, and 50, have been identified in EV lesions. HPV-5 and HPV-8 have been isolated in more than 90% of EV associated squamous cell carcinomas.

Etiopathogenesis is linked to defective cell-mediated immunity, with elucidation of mutations in EVER1 and EVER2 genes (band 17q25) and their gene products are integral membrane proteins localized to the endoplasmic reticulum. Although the role of EVER1 and EVER2 genes in the pathogenesis of EV remains unclear, one hypothesis is that they are involved in the control of HPV infection within keratinocytes, or they play a role in the immune response to the infection itself. This genetic or won immune deficiency is characterized by inhibition of Natural Killer activity and the cytotoxicity of T cell [7]. Most of EV appear in association with immunosuppression as HIV infection, organ transplant, idiopathic lymphopenia.

Defective Fas protein function (CD95, apoptosis receptor) was identified along with perforin gene variations, suggesting that this combination resulted in increased susceptibility to HPV infection owing to defective viral clearance. The role of HPV in development of cancers is supported by the identification of viral DNA in tumors of EV patients. Carcinogenic cofactors, such as ultraviolet and x-ray irradiation, are probably involved in the progression from benign warts (verrucae) to cancer. Studies have shown that interactions occur between oncogenic HPVs and antioncogene proteins, such as p53 and pRb, DNA repair, and the execution of programmed cell death (apoptosis). In patients with EV were found [8] and low levels of IL 10.

Clinical findings of EV are represented by papules keratotic warts like, macules erythematous or hyper / hypopigmented slightly atrophic sometimes located on the knees, elbows and trunk. Injuries like warts usually appear in childhood located on the dorsa of the hands, face and neck. Lesions may progress and form warty plaques, nodules, or can become invasive squamous cell carcinoma. Sometimes lesions are similar to seborrheic keratoses that can confuse.

lare invazive. Uneori leziunile sunt asemănătoare keratozelor seboreice cu care se pot confunda.

Tumorile maligne ale pielii, în special carcinomul scuamos (in situ sau invaziv), se pot dezvolta frecvent la acești pacienți (30-70%). Adesea, localizarea cancerelor este pe zonele expuse la soare, începând cu vârsta de 30 ani. De asemenea se pot dezvolta carcinoame bazocelulare și boala Bowen.

Pentru prevenirea dezvoltării de cancere cutanate, bolnavii cu EV trebuie să evite expunerea la UV-B, UV-A și la radiații X.

Tratamentul leziunilor cutanate din EV se face cu imiquimod, 5-fluorouracil topic sau prin terapie fotodinamică [9]. Crioterapia și electrocauterizarea acestora sunt alte modalități terapeutice. Pe cale sistemică se pot folosi retinoizi sau interferon. La cazurile complicate cu precancere și cancere cutanate, tratamentul de elecție rămâne excizia chirurgicală.

Revenind la cazul nostru, evoluția după excizia tumorii a fost favorabilă. Pentru celelalte leziuni cutanate am practicat crioterapie, reușind o ameliorare discretă. Pentru surprinderea unor eventuale noi precancere și cancere cutanate, bolnavul va fi supravegheat în continuare dermatologic, în timp ce limfomul Hodgkin va fi monitorizat de către hematolog.

Concluzie

Bolnavii cu EV și LH trebuie examinați periodic de dermatolog, având în vedere riscul dezvoltării de cancere cutanate.

Intrat în redacție: 16.12.2011

Malignant skin tumors, particularly squamous cell carcinoma (in situ or invasive) may develop frequently in these patients (30-70%). Often, cancer location is sun exposed areas, from the age of 30 years. It also can develop basal cell carcinomas and Bowen disease.

To prevent development of skin cancers, patients with EV should avoid exposure to UV-B, UV-A radiation and X.

Treatment of cutaneous lesions of EV is imiquimod, topical 5-fluorouracil or photodynamic therapy [9]. Cryotherapy and electrocautery are other therapeutic modalities. It can be use systemic retinoids or inteferon. For the complicated cases with precancerous and skin cancers, the treatment remains surgical excision.

Returning to our case, the evolution was favorable after tumor excision. For other skin lesions we practiced cryotherapy, managing discrete improvement. For any subsequent capture and precancerous skin cancers, the patient will continue to be supervised dermatologist, while Hodgkin's lymphoma will be monitored by a hematologist.

Conclusion

Patients with EV and LH must be periodically examined by dermatologist considering the risk of developing skin cancers.

Received: 16.12.2011

Bibliografie/Bibliography

1. Reis-Filho J.S., Torio B., Albergaria A., Schmitt F.C.: Maspin expression in normal skin and usual cutaneous carcinomas. *Virchows Arch* 2002, 441: 551-558.
2. Leibovitch I., Huilgol S.C., Selva D., Richards S., Paver R.: Basosquamous carcinoma. Treatment with Mohs Micrographic Surgery. *Cancer* 2005, 104: 170-5.
3. Kazantseva I.A., Khlebnikova A.N., Babaev VR: Immunohistochemical study of primary and recurrent basal cell and metatypical carcinomas of the skin. *Am J Dermatopathol* 1996, 18: 35-42.
4. Mauro Tarallo*, Emanuele Cigna, Riccardo Frati, Sergio Delfino, Daniele Innocenzi, Umberto Fama, Annamaria Corbianco and Nicolò Scuderi *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2008, 27: 65.
5. Androphy E.J., Dvoretzky I., Lowy D.R. X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis. Genetic and virologic studies of a kindred. *Arch Dermatol.* Jul 1985; 121 (7): 864-8.

6. Gober M.D., Rady P.L., He Q., Tucker S.B., Tying S.K., Gaspari A.A. Novel homozygous frameshift mutation of EVER1 gene in an epidermodysplasia verruciformis patient. *J Invest Dermatol.* Apr 2007; 127 (4): 817-20.
7. J.-H. Saurat, J.-M. Lachapelle, D. Lipsker, L. Thomas- Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 5 edition, Edit. Masson, Paris 2009: 103-104.
8. de Oliveira WR, Rady P.L., Grady J., et al. Polymorphisms of the interleukin 10 gene promoter in patients from Brazil with epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol.* Oct 2003; 49 (4): 639-43.
9. Anadolu R., Oskay T., Erdem C., Boyvat A., Terzi E., Gurgey E. Treatment of epidermodysplasia verruciformis with a combination of acitretin and interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol.* Aug 2001; 45 (2): 296-9.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Conf. univ. dr. V. Pătrașcu
Correspondance address: E-mail: vm.patrascu@gmail.com