



Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas*

Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations

Maria das Graças Pereira Leto¹
Adriana Maria Porro³

Gildo Francisco dos Santos Júnior²
Jane Tomimori⁴

Resumo: O papilomavírus humano (HPV) é um vírus DNA que apresenta tropismo por células epiteliais, causando infecções na pele e nas mucosas. A replicação do HPV ocorre no núcleo das células escamosas e o seu ciclo de vida é diretamente relacionado ao programa de diferenciação da célula hospedeira. Até o momento, foram completamente caracterizados cerca de 100 tipos diferentes de HPVs e há um grande número adicional de tipos ainda não sequenciados. Além de ser o responsável por lesões benignas de pele e mucosas, o HPV também está envolvido no desenvolvimento de diversos tumores cutaneomucosos: doença de Bowen, cânceres de pele não melanoma e carcinomas genitais. Esta revisão aborda as características do HPV, quadros cutâneos e mucosos benignos e malignos causados por ele e os principais métodos empregados em sua detecção e tipagem.

Palavras-chave: Infecções por papilomavírus; Verrugas; Vírus DNA

Abstract: Human papillomavirus (HPV) is a DNA virus that presents tropism for epithelial cells, causing infections of the skin and mucous membranes. Replication of HPV occurs in the nuclei of squamous cells and its life cycle is directly related to the differentiation program of the host cell. To date, nearly 100 different types of HPV have been characterized and there is a large number of other types that have not been sequenced yet. Besides being responsible for benign lesions of the skin and mucous membranes, HPV is also involved in the development of various mucocutaneous tumors: Bowen's disease, non-melanoma skin cancers and genital carcinomas. This review discusses the characteristics of HPV, malignant and benign mucous and skin manifestations caused by HPV, besides the main methods of detection and typing of the virus.

Keywords: DNA Viruses; Papillomavirus Infections; Warts

INTRODUÇÃO

Lesões verrucosas e papilomatosas que comprometem a pele são descritas desde a Grécia antiga. No começo do século XX, iniciaram-se as pesquisas sobre o papilomavírus (PV). Em 1933, o PV foi isolado como o possível agente etiológico de verrugas em coelhos. Desde então, essa classe viral tem sido conside-

rada como agentes infecciosos naturais, responsáveis pelo desenvolvimento de verrugas em diferentes grupos de mamíferos, inclusive no homem.

Em 1935, Rous descreveu que as verrugas em coelhos apresentavam potencial para transformação maligna. Strauss et al., por meio da microscopia ele-

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 01.7.2010.

¹ Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Mestre pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); dermatologista – São Paulo (SP), Brasil.

² Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); biomédico da AFIP Medicina Laboratorial – São Paulo (SP), Brasil.

³ Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); professora adjunta do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Pós-doutorado pela Universität Munster (*Westfälische-Wilhelms*); professora-associada do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina – São Paulo (SP), Brasil.

©2011 by Anais Brasileiros de Dermatologia

trônica, relataram, em 1949, a primeira observação de partículas de PV em verrugas humanas. Em 1950, foi descoberto o potencial carcinogênico dos papilomavírus humanos (HPV) em pacientes com epidermodisplasia verruciforme. A estrutura do genoma viral só foi desvendada em 1963 por Crawford & Crawford.¹ Porém, nos anos subsequentes, pesquisas sobre HPV foram desestimuladas pela impossibilidade de um sistema de cultura de tecidos e pela aparente natureza benigna das verrugas humanas.

Na década de 1970, começou a surgir um gradual interesse pelo vírus. Nessa época, pesquisadores descreveram a diversidade dessa classe viral e Zur Hausen propôs a hipótese de que os HPVs participavam da etiologia dos cânceres de colo uterino.²

No início dos anos 1980, houve um rápido crescimento das pesquisas, os HPVs 16 e 18 foram identificados e sua relação com o câncer cervical foi estabelecida. Em 1987, o primeiro estudo epidemiológico sobre HPV e câncer cervical foi publicado.³ A partir de então, vários estudos moleculares e epidemiológicos confirmam que a infecção cervical por certos tipos de HPVs é um evento precursor na gênese da neoplasia de colo uterino.

CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS

Os PVs são pequenos vírus DNA (50-55nm) pertencentes à família *Papoviridae* – gênero *Papillomavirus*. Trata-se de vírus não envelopado, com simetria icosaédrica. Apresenta um genoma de aproximadamente 8.000 pares de base (8Kb) de DNA dupla fita e circular. Apesar do tamanho pequeno, sua biologia molecular é bastante complexa. O DNA viral encontra-se associado a proteínas semelhantes a histonas, envoltas por 72 capsômeros constituídos por duas proteínas estruturais, L1 e L2. Esses vírus são capazes de infectar seres humanos e grande número de espécies animais (gatos, coelhos e primatas não humanos), sendo o homem o hospedeiro mais extensivamente estudado.⁴

Os PVs são altamente específicos por espécie e não há relato de exemplos de PV de uma espécie causando infecção produtiva em outra espécie. São vírus que apresentam tropismo por células epiteliais, causando infecções na pele e nas mucosas (genital, oral, laringe, esôfago), e a sua replicação ocorre no núcleo das células escamosas epiteliais.⁵

O genoma viral está dividido em três regiões, de acordo com a sua localização e propriedades funcionais: as regiões E (*early*) e L (*late*), denominadas ORFs (*open read frames* ou unidades de tradução), e uma terceira região, LCR (*long control region*) ou NCR (*non-coding region*) ou URR (*upstream regulatory region*).

Na região E encontram-se até oito genes (E1 a E8), que são responsáveis pela replicação do HPV (E1 e E2), transcrição do DNA (E2), maturação e liberação das partículas virais (E4), transformação celular (E5, E6, E7) e imortalização (E6 e E7). Estes dois últimos genes também codificam proteínas associadas à malignização de lesões.⁶ Tais proteínas estimulam a proliferação celular por interagir com as proteínas celulares p53 e pRb envolvidas no controle da proliferação celular e suprimir suas funções. Apenas as proteínas E6/E7 de HPVs de alto risco oncogênico são capazes de imortalizar queratinócitos humanos primários, mas não as proteínas análogas de HPVs de baixo risco oncogênico.

Os genes da região L (L1 e L2) codificam, respectivamente, as proteínas principal e secundária do capsídeo.⁷ A região tardia L1 ORF é a mais conservada entre os HPVs. O seu produto, proteína L1, representa 80% das proteínas do capsídeo viral, constituindo a proteína mais abundante e de alta imunogenicidade. A proteína L2, com a L1, contribui para a incorporação do DNA viral dentro do vírion.

A região LCR encontra-se entre L1 e E6 e possui entre 500 e 1.000 pares de bases. Em geral, não é bem conservada entre os HPVs e está envolvida com a expressão gênica e com a replicação viral que ocorre no núcleo da célula do hospedeiro.

Evidências consistentes sugerem que o genoma dos PVs é estático e mudanças na sua sequência por mutação ou recombinação são eventos muito raros. Alterações mutacionais parecem acontecer em uma frequência semelhante à que ocorre no genoma do hospedeiro infectado.⁴

O ciclo de vida do PV é diretamente relacionado ao programa de diferenciação celular da célula hospedeira. O vírus infecta as células basais do epitélio que apresentam potencial de diferenciação. As funções vegetativas virais, síntese do DNA e proteínas do capsídeo, bem como a montagem dos novos vírus, ocorrem exclusivamente nos queratinócitos diferenciados.⁸

Os PVs parecem permanecer no seu hospedeiro por longos períodos de vida. Uma grande variedade de tipos diferentes de PVs pode ser detectada em sítios aleatórios de pele normal em humanos e animais, o que reforça que o ciclo de vida latente é uma característica frequentemente presente nesses vírus.⁹

FILOGENÉTICA

Diferentemente de outros grupos virais, os PVs não são referidos por sorotipos. Sua classificação em tipos distintos se baseia na espécie de origem e no grau de relação dos genomas virais,⁸ mediante a comparação da sequência de nucleotídeos do seu genoma viral.

Os PVs são agrupados em diferentes gêneros que, por sua vez, são divididos em diferentes espécies

contendo um ou mais genótipos. Cada genótipo é agrupado em subtipos e variantes de acordo com a similaridade da sequência na região L1.⁴

Até o momento, foram completamente caracterizados cerca de 100 tipos diversos de HPV.⁴ Somados a esses totalmente sequenciados há um grande número de tipos cuja sequência genética ainda não foi obtida pelos métodos convencionais.⁸

Gêneros diferentes de HPV compartilham menos de 60% de similaridade na sequência de nucleotídeos do capsídeo principal da proteína L1 ORF. Diferentes espécies virais dentro de um mesmo gênero dividem de 60% a 70% de similaridade. Considera-se um novo tipo de HPV quando o seu genoma apresenta variações maiores que 10% nos genes L1, E6 e E7 e quando se comparam com qualquer tipo de HPV previamente conhecido. Desequilíbrios entre 2% e 10% representam novos subtipos e variações menores que 2% constituem variantes de tipos.⁴

Os HPV são agrupados nos seguintes gêneros: alfapapilomavírus, betapapilomavírus, gamapapilomavírus, mupapilomavírus e nupapilomavírus. Os demais gêneros agrupam PVs isolados em mamíferos e pássaros. O agrupamento filogenético, algumas vezes, reflete similaridades biológicas e patológicas, mas ocorrem frequentes divergências. Por exemplo, espécies e tipos diversos de um mesmo gênero podem exibir características completamente diferentes e ainda assim pertencer ao mesmo gênero.^{4,8}

Alfapapilomavírus (supergrupo A)

Neste grupo estão os HPV com tropismo para epitélio genital, mas alguns tipos pertencentes a este gênero causam verrugas vulgares. Encontram-se os tipos de HPV de alto risco para câncer de colo de útero, como os HPV 16 e 18, alocados, respectivamente, nas espécies 9 e 7 deste gênero, e tipos de baixo risco, como os HPV 6 e 11, ambos na espécie 10. Paralelamente, neste mesmo gênero, encontram-se tipos de HPV não mucosos. Destacam-se o HPV 7, associado a verrugas cutâneas em açougueiros e manipuladores de carne, aves e peixes, os HPV contidos na espécie 4 (HPV 2, 27 e 57) e os da espécie 2 (HPV 3 e 10), causadores de verrugas vulgares na pele.^{4,8,10}

Betapapilomavírus (supergrupo B – subgrupo B1)

Este grupo engloba cinco diferentes espécies. Os HPV 5 e 8, pertencentes à espécie 1 deste gênero, são os tipos mais comumente identificados na pele de indivíduos com epidermodisplasia verruciforme (EV). Neste gênero também se encontram HPV cutâneos detectados na pele da população geral sem lesões, demonstrando a ubiquidade e a alta ocorrência de infecções não sintomáticas.^{4,5,8,10}

Gamapapilomavírus (supergrupo B – subgrupo B2)

O supergrupo B abrange cinco espécies diversas com sete tipos diferentes que causam lesões cutâneas: HPV 4, 48, 50, 60, 88, 65, 95.^{4,5,8}

Mupapilomavírus (supergrupo E)

Este grupo contém os HPV 1 e 63. O HPV 1 é o mais estudado e causa verrugas vulgares e palmares.^{4,5,8}

Nupapilomavírus (supergrupo E)

Neste grupo se classifica apenas uma espécie, o HPV 41.^{4,5,8}

CLASSIFICAÇÃO

Historicamente, os HPV são agrupados de acordo com o seu tropismo tecidual por determinados tipos de epitélio e com a localização onde foram inicialmente isolados. Com base nessas características, destacam-se três grupos de HPV: cutâneos, mucosos e associados a EV (tabela 1). Os HPV mucosos são subdivididos em: de baixo e de alto risco, dependendo de seu potencial oncogênico.

Todos os tipos de HPV possuem tropismo por células do epitélio escamoso estratificado, mas há variações de afinidade com diferentes sítios anatômicos. Por exemplo, o HPV-1 é um tipo cutâneo com elevada taxa de replicação em epitélio queratinizado da região palmoplantar. O HPV 16 é um tipo mucoso, com preferência por áreas genitais, e o HPV 11, também mucoso, se replica no epitélio genital e laríngeo.¹¹

Essa classificação não é totalmente correta, pois tipos genitais de HPV podem ser detectados na pele e o contrário também é possível.

TÉCNICAS DE DETECÇÃO DO HPV

O HPV não cresce em meio de cultura convencional e os métodos diagnósticos sorológicos apresentam precisão limitada. Faz-se o diagnóstico da infecção do HPV por meio da histopatologia das lesões¹¹ ou da detecção do DNA viral nas células infectadas.¹²

As técnicas de hibridização e a reação de polimerização em cadeia (PCR – *polimerase chain reaction*) são métodos utilizados para a detecção do HPV.

Dentre as técnicas de hibridização utilizadas destacam-se:

1) *Southern blot*, que tem alta especificidade e sensibilidade. Possibilita estimar a quantidade de DNA na lesão. Apresenta limitações em relação à grande diversidade de tipos de HPV, pois não é capaz de detectar o DNA de sequências virais desconhecidas;¹³

2) *Dot blot* e *reverse blot* são técnicas trabalhosas, que apresentam sensibilidade similar e boa acurácia;^{12,13}

3) Hibridização *in situ*: utiliza sondas radiomarcadas e permite a localização topográfica do DNA viral nas células e tecidos. Embora a sensibilidade desta

TABELA 1: Classificação dos tipos de HPV de acordo com a localização da lesão que causam, sendo mais frequentes: cutâneos, mucosos (genitais), cutâneos e/ou mucosos e cutâneos associados à epidermodisplasia verruciforme

Localização	Tipos de HPV
Cutânea	1, 4, 41, 48, 60, 63, 65, 76, 77, 88, 95
Mucosa	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 89
Cutânea e ou mucosa	2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62, 78, 91, 94, 101, 103
Cutânea associada à Epidermodisplasia Verruciforme	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20/46*, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 50, 80, 75, 92, 93, 96, 107

Cutânea associada à Epidermodisplasia Verruciforme

* o HPV 46 é um subtipo do HPV 20

TABELA modificada DE VILLIERS, 2004

técnica seja limitada, é o melhor método para avaliar a distribuição do HPV nas lesões e possibilita a localização viral com outros marcadores;¹³

4) Captura híbrida não radioativa: é uma técnica segura, de fácil realização e reprodutibilidade, bem como precisa para lesões mucosas.¹³

A reação de polimerização em cadeia (PCR – polimerase chain reaction) é o método mais sensível e mais largamente utilizado para detecção viral e encontra sua principal aplicação em situações em que a quantidade de DNA disponível é reduzida. Primeiramente, deve-se proceder à extração do material genético a ser utilizado. Depois de extraído o DNA, adiciona-se a ele uma mistura (pré-mix) que contém os desoxirribonucleotídeos trifosfatos (dATP, dCPT, dGTP, dTTP), os primers (iniciadores ou oligonucleotídeos), a enzima DNA polimerase e uma solução tampão. Toda essa mistura é encaminhada ao termociclador, que faz ciclos de temperatura preestabelecidos com tempos exatos específicos para cada etapa da reação (desnaturação, anelamento, extensão). O resultado da PCR é visibilizado como uma banda de peso molecular específico para o fragmento de DNA amplificado através da eletroforese em gel de agarose ou de poliacrilamida, mediante coloração com brometo de etídio.

Após a amplificação do DNA viral pela PCR, o material precisa ser submetido a uma técnica que permita a identificação do tipo de HPV. As técnicas mais frequentemente utilizadas para isso são: *Southern blot*, *dot blot*; hibridização reversa; restrição enzimática e sequenciamento.¹²

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO HPV

I. LESÕES CUTÂNEAS BENIGNAS

VERRUGAS CUTÂNEAS

As verrugas são as manifestações clínicas mais comuns e características da infecção pelo HPV. São tumores induzidos por vírus pleomórficos, que acometem diversas localizações, principalmente a pele de extremidades, mucosa, pele genital e mucosas oral e laríngea.¹¹

Epidemiologia, transmissão e patogênese

O HPV é um vírus com distribuição universal. As verrugas cutâneas são afecções virais muito frequentes, com uma incidência estimada de 7% a 10% na população europeia e de 1% na população americana.¹⁴ Nos imunodeprimidos, por exemplo, nos receptores de transplante renal, esses números aumentam 50 a 100 vezes, chegando a mais de 90% após 15 anos de transplante.¹⁵ Verrugas ocorrem em qualquer idade e a incidência cresce durante a idade escolar, com pico na adolescência e nos adultos jovens.¹⁶

O HPV é transmitido pelo contato direto ou indireto com o indivíduo que tem a lesão. Disfunções na barreira epitelial por traumatismos, pequenas agressões ou macerações provocam perda de solução de continuidade na pele, possibilitando a infecção viral. Após a inoculação, o período de incubação varia de três semanas a oito meses.³⁹ Observa-se regressão espontânea na maioria dos casos.¹⁷

A imunidade mediada por células (IMC) parece ter um papel importante na resposta do hospedeiro ao HPV. Em pacientes com depressão da IMC, como os receptores de transplante renal, os indivíduos com

infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) e pacientes com EV, observa-se maior prevalência de verrugas e quadros mais extensos e persistentes.^{5,11,17}

O ciclo de vida do HPV está diretamente ligado ao programa de diferenciação celular da célula hospedeira. A infecção inicia-se quando o HPV alcança as células da camada basal, sendo que, nessa localização, não há replicação viral, o vírus apenas mantém seu genoma mediante a amplificação de baixo número de cópias. A fase replicativa e a síntese protéica ocorrem nos queratinócitos diferenciados das camadas supra-basais.^{5,18} O tempo de evolução e o tipo de lesão se correlacionam com a quantidade de partículas virais detectadas. Verrugas mais recentes apresentam maior quantidade viral quando comparadas a verrugas antigas. Verrugas plantares possuem maior carga viral do que verrugas vulgares. O centro da lesão parece ser o local de maior concentração viral.¹⁸

Nas lesões benignas, a replicação do genoma viral é extracromossômica. Nas lesões malignas, o DNA viral encontra-se integrado aos cromossomos da célula hospedeira e não acontece replicação viral. Há inativação da expressão da proteína E2, que funciona como regulador negativo da expressão dos oncogenes E6 e E7. Estes últimos promovem a imortalização celular ao inibirem as proteínas celulares reguladoras do ciclo celular (p53 e pRB), que são fundamentais para supressão tumoral.^{5,18}

Características histopatológicas das verrugas cutâneas

As características histopatológicas presentes nas verrugas virais são papilomatose, hiperkeratose proeminente com paraceratose, hipergranulose e acantose.¹⁹

Nas verrugas vulgares, as cristas epidérmicas são alongadas e, na periferia da lesão, apontam radialmente para o centro (arborização). As características mais importantes para distinguir a verruga vulgar dos demais papilomas são: a) coilócitos (células pequenas vacuolizadas com núcleo pequeno redondo fortemente basófilo, rodeados por um halo claro e citoplasma que se cora palidamente, localizadas na camada granulosa e espinhosa alta); representam o efeito citopático viral; b) fileiras verticais de paraceratose; c) focos de grânulos de querato-hialina. Essas três alterações são muito evidentes nas verrugas vulgares jovens ou ativas.¹⁹

Alguns autores sugerem que determinadas características histológicas são específicas para cada tipo de HPV. Dessa forma, o exame histopatológico auxiliaria na identificação dos diferentes tipos virais. Outros pesquisadores discordam quanto a diferentes HPVs determinarem padrões histológicos distintos e característicos para cada tipo viral, portanto, não haveria correlação da histologia com o tipo de HPV.¹⁷

As verrugas planas apresentam hiperkeratose e acantose. A papilomatose e áreas de paraceratose não menos proeminentes, observando-se apenas discreto alongamento das cristas epidérmicas. Nas camadas espinhosa e granulosa há vacuolização difusa e aumento de tamanho das células, com centralização dos núcleos, que se tornam picnóticos e fortemente basofílicos. As verrugas palmoplantares superficiais (em mosaico) apresentam aspectos histopatológicos semelhantes aos das verrugas vulgares. As verrugas palmoplantares profundas (mirmécia), por sua vez, são caracterizadas por apresentarem na camada granulosa e espinhosa grânulos de querato-hialina abundantes e eosinófilos, formando corpos de inclusão irregulares nos citoplasmas dos ceratinócitos.^{17,19}

I.1. VERRUGA VULGAR (VV)

A verruga vulgar (VV) consiste em pápulas ou nódulos individualizados, com superfície áspera. As lesões podem ser únicas ou múltiplas, de tamanhos variados, e habitualmente são assintomáticas (Figura 1). A confluência das lesões pode formar grandes massas. Ocorrem em qualquer parte do tegumento, porém são mais comuns no dorso das mãos e dos dedos.¹⁷ Em crianças, uma localização frequente é o joelho.¹¹

Verrugas isoladas podem permanecer inalteradas por meses ou anos ou, então, um grande número de novas lesões pode se desenvolver rapidamente em curto intervalo de tempo. A evolução das verrugas não é previsível. Aproximadamente 65% das verrugas desaparecem espontaneamente dentro de dois anos. A idade do paciente e o número de lesões não parecem influenciar o prognóstico.²⁰

Os tipos de HPV mais envolvidos nas lesões de VV são: HPV 2,^{5,21} HPV 27, HPV 57^{21,22} (tipos de HPV intimamente relacionados ao HPV 2), HPV 4^{5,23} e HPV 1.^{24,25} O HPV 7 é o tipo mais encontrado nas verrugas de



FIGURA 1: Verruga vulgar no dorso do terceiro quirodáctilo direito

açougueiros e também é descrito em manipuladores de peixe e aves domésticas.²⁶

I.2. VERRUGA PLANTAR

A verruga plantar é a verruga viral que ocorre na região plantar. Pode ser profunda e, nessa forma de apresentação, é conhecida como mirmécia. É comumente dolorosa e causada pelo HPV 1. Quando se desenvolve mais superficialmente, formando placas hiperkeratóticas, denomina-se verruga em mosaico, que é menos dolorosa e habitualmente causada pelo HPV 2. O HPV 4 também é detectado em lesões de verrugas plantares.²⁷

I.3. VERRUGA PLANA

As verrugas planas são levemente elevadas, da cor da pele ou pigmentadas (acastanhadas, levemente amareladas), com superfície plana, lisa ou ligeiramente áspera. São arredondadas ou poligonais e o seu tamanho varia de 1mm a 5mm de diâmetro ou mais (Figura 2). A face e o dorso das mãos são as localizações mais comuns. A quantidade de verrugas pode ser numerosa. Observa-se com frequência distribuição linear das lesões, correspondendo a lesão escoriada ou outro trauma (fenômeno de Koebner). A regressão espontânea é comum, geralmente precedida de inflamação das lesões. Os tipos de HPV mais detectados nas lesões de verrugas planas são o HPV 3 e o HPV 10.^{11,17}

I.4. VERRUGA FILIFORME

A verruga filiforme consiste em lesões pedunculadas, espiculadas, de crescimento perpendicular ou oblíquo à superfície da pele (Figura 3). Apresenta-se como lesões isoladas ou múltiplas, acometendo, principalmente, a face e o pescoço. É uma variante morfológica distinta da verruga vulgar e os tipos de HPV encontrados parecem ser os mesmos detectados nas lesões de verruga vulgar, em especial, o HPV 2.¹¹



FIGURA 2: Verruga plana no tornozelo

I.5. VERRUGA PIGMENTADA

Clinicamente, as verrugas pigmentadas apresentam coloração que varia de cinza a castanho-ene-grecida e, histopatologicamente, apresentam corpos de inclusão citoplasmáticos homogêneos específicos (Figura 4). Os tipos de HPV detectados nessas lesões são HPV 4, 60 e 65.²⁸

II. EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME (EV)

A epidermodisplasia verruciforme (EV) é uma doença genética rara, usualmente autossômica recessiva, em que há distúrbio da imunidade celular e alta suscetibilidade a câncer de pele induzido pelo HPV. A associação entre HPVs e câncer foi primeiramente reconhecida na década de 50 em pacientes com EV. Estes possuem alta predisposição a infecções por um grupo específico de HPVs e alto risco de tumores cutâneos malignos, resultantes dos efeitos oncogênicos do vírus.²⁹

As lesões de pele surgem precocemente na infância e são polimórficas. Na face e no pescoço, são indistinguíveis das verrugas planas; no tronco e nos membros, são máculas eritematosas hipopigmentadas ou hiperpigmentadas, descamativas, **semelhantes a pitíriase versicolor**. Placas mais espessas, róseas ou violáceas, semelhantes à ceratose seborreica, também são encontradas. Transformações malignas se iniciam, em geral, na quarta e quinta décadas de vida e predominam nas áreas fotoexpostas, sugerindo papel importante da radiação ultravioleta. Observam-se lesões pré-malignas, como ceratoses actínicas, e lesões malignas, como doença de Bowen e carcinoma espinocelular invasivo. O carcinoma basocelular é raro nesses pacientes.³⁰

Os tipos de HPV encontrados nas lesões dos pacientes com EV são referidos como HPVs associados a epidermodisplasia verruciforme (HPV-EV). Os tipos de HPV-EV mais encontrados nas lesões de pacientes com EV são: 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 28, 29, 36-



FIGURA 3: Verruga filiforme em receptor de transplante renal



FIGURA 4: Verruga pigmentada

38, 47, 49 e 50. Nas verrugas planas dos pacientes são detectados HPV 3 e 10, analogamente ao que acontece na população em geral. O HPV 5 e o HPV 8 são os mais encontrados nas lesões malignas. Detectam-se com menos frequência os HPVs 14, 17, 20 e 47.^{13,30,31}

Com o avanço das técnicas de identificação e tipagem do HPV, os HPVs-EVs começaram a ser observados não apenas em pacientes com o diagnóstico de EV, mas também nas lesões e na pele normal de pacientes imunossuprimidos (Figura 5) e imunocompetentes; **nestes últimos não sendo comumente patogênicos. Os HPVs-EVs também foram detectados nos pacientes com psoríase, nos indivíduos com distúrbio da proliferação de queratinócitos, doenças bolhosas autoimunes e queimaduras.**^{4,9,32,33}

III. LESÕES CUTÂNEAS MALIGNAS

III.1. DOENÇA DE BOWEN (DB)

A doença de Bowen (DB) é um carcinoma espinocelular *in situ* que evolui, ocasionalmente, para carcinoma invasivo.

O encontro do HPV, particularmente dos tipos mucosos de alto risco, nas lesões de doença de Bowen extragenital (DBEG) localizadas, sobretudo, na região periungueal, nas mãos e, mais raramente, nos pés é frequente, de acordo com a literatura. A detecção do vírus nessas localizações sugere a autoinoculação a partir de lesões genitais.³⁴ O papel do HPV está bem estabelecido na DB genital, mas não está totalmente esclarecido nas formas extragenitais.³⁵

Na DBEG, a detecção do HPV não se restringe apenas às extremidades (pés, mãos, região periungueal). O encontro de HPVs de alto risco em lesões de DBEG também ocorre na ausência de lesões genitais.³⁵

Outros tipos de HPV têm sido detectados na DBEG, como o HPV 2, HPVs mucosos de baixo risco 6 e 11, HPVs 54, 58, 61, 62, 73, HPV 58, detectado na



FIGURA 5: Verrugas planas epidermodisplasia verruciforme-símiles no receptor de transplante renal

DBEG localizada nos cotovelos e nos dedos das mãos e dos pés, associado a carcinoma cervical e vulvar, HPVs cutâneos 27 e 76 e HPV-EV 20 e HPV-EV 23.

Em 2005, Zheng et al.³⁵ avaliaram amostras de 41 pacientes com DBEG e detectaram em 7% das lesões HPVs mucosos de alto risco (HPVs 16 e 33) e em 5%, HPVs cutâneos (HPVs 27 e 76). Nas lesões com HPVs de alto risco, a carga viral foi alta e a demonstração do DNA viral no núcleo das células da camada espinhosa e parte da basal no tecido acometido pela DBEG foi facilmente detectável pela técnica de hibridização *in situ*. Esses achados não foram observados nas lesões com tipos de HPVs cutâneos nem nas amostras de controle de pele normal. Com base nesses resultados, os autores concluíram que os HPVs mucosos de alto grau podem desempenhar um papel importante na patogênese da DBEG.

III.2. CARCINOMAS ESPINOCELULAR E BASOCELULAR

O papel exato do HPV no desenvolvimento do câncer de pele não melanoma (CPNM) – carcinoma espinocelular (CEC) e carcinoma basocelular (CBC) – ainda não está totalmente definido.³⁶ Evidências crescentes sugerem que o HPV tem importante potencial no processo de carcinogênese cutânea.³⁶⁻³⁸

A associação do HPV com o CPNM é observada tanto em pacientes imunocompetentes como em indivíduos imunossuprimidos. Nestes últimos, a positividade de detecção do DNA viral nas lesões é maior e a ocorrência de tipos variados de HPV numa mesma lesão é mais frequente.^{13,37,39} Acima de 90% dos receptores de transplante renal, em quinze anos de transplante, desenvolverão verrugas virais, e 40% desenvolverão CPNM, ou seja, um risco de 50 a 100 vezes maior do que na população geral. Nesse grupo de pacientes, diferentemente do que se observa na população como um todo, o tipo de CPNM mais prevalente é o CEC, numa

razão aproximada de 3:1, e as lesões tendem a ser múltiplas e mais agressivas.¹⁵ Nas lesões de CEC dos receptores de transplante renal, os HPVs-EVs são os tipos mais encontrados. A positividade de detecção do HPV nessas lesões é alta, alcançando até 80-88%.^{32,37} É comum a detecção de novos tipos de HPV-EV e a coinfeção de uma mesma lesão com mais de um tipo de HPV. Nas lesões de CBC, a detecção do HPV é mais baixa.^{32,37,39}

Nos imunocompetentes, ainda são poucos os trabalhos sobre HPV e lesões de CPNM. Nesses indivíduos, a prevalência do HPV é mais baixa, variando de 35% a 55% nas lesões de CEC e chegando a 43,5% nas de CBC.^{37,39} Os HPVs-EVs também são os tipos predominantes. Além deles, tipos cutâneos e mucosos têm sido detectados, porém, nos estudos que os apontam como os mais comuns, observa-se que os métodos para a detecção dos tipos EV são limitados e insatisfatórios.^{37,39}

Em 2000, Harwood et al.³⁹ encontraram HPV em 84,1% nas lesões de CEC e 75% nas de CBC de pacientes imunossuprimidos submetidos a transplante renal, em comparação com 27,2% nas lesões de CEC e 36,7% nas de CBC do grupo imunocompetente. O tipo de HPV prevalente em ambos os grupos foi o HPV-EV. Tipos cutâneos de HPV e infecções por múltiplos tipos de HPV foram observados apenas no grupo dos imunossuprimidos. Não se verificaram diferenças estatisticamente significantes entre o CBC e o CEC no que diz respeito aos tipos de HPV presentes nas lesões.

Em 2003, Iftner et al.²⁴ realizaram um estudo caso-controle para investigar a associação do CPNM com o HPV. Nas 72 amostras de CEC analisadas, observaram HPV em 59,7%; nas 18 lesões de CBC, detectaram HPV em 27,8%. O HPV 4 e o HPV 33 foram os mais prevalentes nessas lesões de CPNM. Os autores também descobriram que os HPVs mucosos de alto risco podem representar fator de risco para lesões de CPNM em pacientes imunocompetentes.

Forslund et al., em 2007,³⁸ estudaram 349 pacientes imunocompetentes com lesões cutâneas: 82 lesões de CEC, 126 lesões de CBC, 49 lesões de ceratose actínica e 92 lesões benignas (apenas um caso de verruga vulgar). Realizaram biópsias pareadas de pele normal do mesmo paciente, as quais também foram submetidas à PCR para detecção do HPV DNA. Identificaram 42 tipos diferentes de HPV e forte associação entre a prevalência do HPV e a exposição solar. Os HPVs do grupo betapapilomavírus espécie 1 foram mais encontrados nas lesões benignas, enquanto os tipos de HPV do gênero betapapilomavírus espécie 2 predominaram nas lesões de CEC. Os autores concluíram que os tipos de HPV do gênero betapapilomavírus espécie 2 estão implicados na etiologia do CEC cutâneo.

Em 2008, Asgari et al.³⁶ realizaram um estudo caso-controle em indivíduos caucasianos imunocompetentes com o objetivo de analisar o papel do HPV

nas lesões cutâneas de CPNM. Analisaram 132 pacientes com CEC e 95 indivíduos sem lesões de CPNM. Nos pacientes com lesões de CPNM, obtiveram material da lesão e da área perilesional. No grupo-controle, colheram o material em área exposta e em área não exposta ao Sol. A prevalência do HPV foi similar nos dois grupos do estudo, sugerindo que o HPV é amplamente distribuído na população como um todo. Nas lesões de CPNM, os tipos de HPV do gênero betapapilomavírus (HPV-EV) espécie 2 foram mais prevalentes quando comparados aos do grupo-controle, o que indica que certos tipos de HPV podem estar envolvidos na progressão do CPNM, porém seriam necessários fatores adicionais para o desenvolvimento do câncer.

A detecção e tipagem do HPV nas lesões de CPNM são dificultadas pela grande variedade genômica desses vírus. Além disso, as técnicas utilizadas até o início dos anos 1990 eram menos capazes de atender a essa complexidade viral. Apesar do avanço considerável nos métodos de detecção e tipagem, da introdução de novos *primers* e da utilização dos *primers* degenerados, ainda se observam discrepâncias na prevalência e no espectro dos tipos virais encontrados nessas lesões nos diferentes estudos.^{37,39} Nas lesões de CEC da região periungueal, a detecção dos HPVs mucosos é frequente e o tipo mais identificado é o HPV 16.⁴⁰ A possibilidade da associação de carcinomas genitais e CECs ungueais foi documentada em vários estudos, sugerindo autoinoculação a partir das lesões genitais.³⁸ Também são encontrados mais raramente nas lesões de CEC ungueal outros tipos de HPV, como: HPVs 2, 31, 34, 35, 58, 61 e 73.^{38,40}

IV. LESÕES MUCOSAS BENIGNAS

IV.1. HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL (HEF)

A hiperplasia epitelial focal (HEF) ou doença de Heck é uma doença rara da mucosa oral, de curso benigno, e está associada aos HPVs 13 e 32.⁴¹ É mais frequente em crianças e mulheres e apresenta clara predominância racial, sendo mais comum em índios americanos, esquimós e algumas comunidades africanas. Clinicamente, caracteriza-se por múltiplas pequenas pápulas, de coloração rósea, individualizadas ou formando placas (Figura 6). As lesões são assintomáticas e com tendência a regressão espontânea. A localização mais comum é o lábio inferior. A HEF acomete com menos frequência o lábio superior, a língua, a mucosa jugal, a orofaringe, o palato e o assoalho da boca.

IV.2. CONDILOMA ACUMINADO

A manifestação mais comum do HPV na genitália são as verrugas anogenitais ou condilomas acuminados.¹³ Essas lesões apresentam-se como pápulas, nódulos ou vegetações macias, filiformes, róseas, sésseis ou pedunculadas. Podem apresentar crescimento exofítico



FIGURA 6: Hiperplasia epitelial focal ou doença de Heck em criança indígena do Parque Indígena do Xingu

semelhante à couve-flor e são, geralmente, assintomáticas. Os HPV de baixo risco, HPV 6 e HPV 11, são os mais detectados nas lesões de condiloma acuminado. HPV de alto risco, como os HPV 16 e 18 e outros tipos de HPV, podem ser encontrados isolados ou, mais comumente, coinfectando com os HPV 6 e 11.⁴²

O tumor de Buschke-Löwenstein (condiloma acuminado gigante ou carcinoma verrucoso da região anogenital) é um tumor clinicamente agressivo, com lesões tipo "couve-flor", ulceradas, muitas vezes associadas a fístulas e abscessos. Apresentam crescimento endofítico e exofítico, invasão local e altas taxas de recidiva. Metástases são muito raras e, histologicamente, têm comportamento benigno. Essa lesão está associada aos HPV 6 e 11.⁴³

IV.3. PAPULOSE BOWENOIDE

O termo papulose bowenoide (PB) refere-se a lesões papulosas multifocais na genitália com características histológicas semelhantes às do CEC *in situ* ou DB. O quadro clínico se caracteriza por múltiplas pápulas de coloração acastanhada ou eritematosa localizadas na região anogenital, que atingem, principalmente, adultos jovens com vida sexual ativa. Clinicamente, a PB deve ser diferenciada de ceratose seborreica, nevo melanocítico e verruga comum. A PB está fortemente relacionada com o HPV 16.¹³

Apesar da atipia histológica e da associação com HPV de alto risco, o curso da PB no sexo masculino e em indivíduos jovens é usualmente benigno, ocorrendo regressão espontânea em muitos casos. No sexo feminino, a associação com neoplasia do colo uterino sugere um curso menos benigno, tanto para as mulheres que apresentam lesões como também para as parceiras de indivíduos com PB. Em pacientes idosos e imunossuprimidos, a evolução também tende a ser mais agressiva.¹³ Outros tipos de HPV, como os HPV 18, 31-35, 39-42, 48 e 51-54, têm sido detectados em lesões de PB.⁴⁴

V. LESÕES MUCOSAS MALIGNAS

V.1. DOENÇA DE BOWEN DA GENITÁLIA

O carcinoma *in situ* ou DB da genitália associa-se com HPV de alto risco, especialmente, o HPV 16.⁴⁵ Clinicamente, apresenta-se como uma placa, em geral única, sem tendência a regressão espontânea e com potencial de evolução para CEC. Alguns autores consideram que a DB na mucosa corresponde à eritroplasia de Queyrat (EQ). Porém, outros pesquisadores acreditam que sejam entidades com padrões histológicos distintos. As lesões características da EQ são placas eritematosas, aveludadas, brilhantes com ou sem infiltração e podem acometer glândula, prepúcio, uretra, vulva, mucosa oral, língua e conjuntiva. A progressão da EQ para CEC ocorre em mais de 30% dos casos e é maior do que a observada em relação à DB. Estudos sobre a detecção do tipo de HPV nas lesões de EQ são escassos. O HPV 16 é o mais encontrado e o HPV-EV 8 também tem sido observado.⁴⁶

V.2. CÂNCER VULVAR

O câncer invasivo da vulva é geralmente precedido por neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) ou carcinoma cervical e, muitas vezes, desenvolve-se a partir de verrugas genitais de longa evolução. A detecção do HPV nas lesões de CECs vulvares varia de 30% a 70%.⁴⁷ A positividade de detecção do HPV no câncer vulvar é muito inferior à do carcinoma cervical, o que pode decorrer da sensibilidade dos métodos de detecção empregados ou da presença de novos tipos de HPV ainda não identificados que podem estar presentes nessas lesões.¹³ O HPV 16 é o tipo mais observado nos carcinomas vulvares, mas os HPV 18, 21, 31, 33 e 34 também têm sido encontrados nessas lesões.

V.3. CÂNCER PENIANO

Clinicamente, o câncer peniano se distingue por lesões endurecidas, nodulares, ulceradas ou erosivas e podem apresentar superfície verrucosa. A detecção de HPV nas lesões de câncer peniano alcança 40-70% de positividade e o tipo mais encontrado é o HPV 16.⁴⁸

V.4. CÂNCER ANAL

O HPV é detectado em cerca de 80% a 96% das lesões de câncer anal. O tipo mais encontrado é o HPV 16, mas outros, como os HPV 18 e 33, também são detectados.⁴⁷

V.5. CÂNCER CERVICAL

Um grande número de lesões da região cervical está associado à presença do HPV, desde anormalidades citológicas incipientes, displasias de diferentes graus, até o câncer cervical. Observa-se relação causal de HPV e câncer de colo do útero em cerca de 90% a 100% dos casos.⁴⁹ A infecção cervical por alguns tipos

de HPV é um fator precursor na gênese da neoplasia cervical, embora outros cofatores atuem para que ocorra o desenvolvimento da neoplasia.

Os HPV 16 e 18 são os dois tipos carcinogênicos mais importantes e responsáveis por cerca de 70% dos carcinomas cervicais e 50% das neoplasias intraepiteliais de grau III. Os HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 e 58 também têm sido detectados nas lesões de câncer cervical.⁵⁰

Na tabela 2 encontra-se um resumo das manifestações clínicas mais frequentemente associadas a cada tipo de HPV.

CONCLUSÕES

O grupo dos HPV cutâneos apresenta um número significativo de tipos diferentes, com grande ubiquidade e muitas diferenças regionais e raciais. O estudo e o melhor entendimento dos HPV são necessários porque, além de serem vírus envolvidos na etiologia de diversos cânceres, também estão implicados em doenças cutâneas muito comuns na prática de dermatologistas. □

TABELA 2: Principais manifestações clínicas causadas por diferentes tipos de HPV

Tipo de HPV	Quadros clínicos associados	Tipo de HPV	Quadros clínicos associados
1	Verruga plantar profunda, verrugas palmares, verrugas vulgares	32	Hiperplasia epitelial focal, papiloma laríngeos
2	Verrugas vulgares	33	NIC, NIV, câncer cervical
3	Verrugas planas	34	Verrugas orogenitais, doença de Bowen cutânea
4	Verrugas vulgares, verrugas plantares endofíticas	35	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
5	EV, CEC em EV	36 – 38	EV
6	Verrugas anogenitais, papilomas laríngeos, tumor de Buschke-Löwenstein, NIC	39	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
7	Verruga do açougueiro	40	Verrugas anogenitais, NIC, NIV, NIP, lesões cutâneas (raro)
8	EV, CEC em EV	41	Verrugas planas, CEC
9	EV	42, 43	Verrugas anogenitais
10	Verrugas planas	44	Verrugas orogenitais
11	Verrugas anogenitais, NIC, papilomas laríngeos	45	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
12	EV	46	Reclassificado como HPV-20b, EV
13	Hiperplasia epitelial focal	47	EV, CEC em EV
14	EV, CEC em EV	48	Verrugas cutâneas (raro), CEC em imunodeprimido
15	EV	49	EV, verrugas planas em imunodeprimido
16	Verrugas anogenitais, NIC, NIV, NIP, carcinoma cervical	50	EV
17	EV, CEC em EV	51	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
18	Verrugas genitais, NIC, carcinoma cervical	52, 53	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
19	EV	54	Verrugas anogenitais, tumor de Buschke-Löwenstein (raro)
20	EV, CEC em EV	55	Verrugas orogenitais, papulose Bowenóide
21 – 25	EV	56	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
26	Lesões cutâneas em imunodeprimidos, raramente lesões genitais	57	Verrugas orogenitais, verrugas cutâneas
27	Verrugas vulgares	58	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
28	Verrugas planas e vulgares	59	Verrugas orogenitais
29	Verrugas vulgares (raro)	60	Cisto plantar epidermóide
30	Lesões anogenitais, carcinoma laríngeo	61, 62	NIV
31	Verrugas anogenitais, NIC, carcinoma cervical	63	Verrugas cutâneas (raro), verrugas pares

Continua

Tipo de HPV	Quadros clínicos associados	Tipo de HPV	Quadros clínicos associados
64	Verrugas orogenitais, NIV	84	Lesões mucosas de baixo risco
65	Verrugas planas pigmentadas	85	Lesões mucosas de alto risco
66 – 68	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical	86	Lesões mucosas de baixo risco
69	NIC	87	Lesões mucosas de baixo risco
70	Verrugas anogenitais	88	Lesões cutâneas
72	Lesões cervicais	89	Lesões mucosas de baixo risco
73	Verrugas anogenitais	90	Lesões mucosas de baixo risco
75 – 77	Lesões cutâneas em imunodeprimidos	91	Lesões mucosas de baixo risco e lesões cutâneas
78	Lesões cutâneas, lesões mucosas (raro)	92	EV, lesões cutâneas pré-malignas, CEC
80	EV, CEC	93	EV, lesões cutâneas pré-malignas, CEC
81	Lesões mucosas de baixo risco	94	Lesões cutâneas, lesões mucosas (raro)
82	Lesões mucosas de alto risco, lesões benignas	95	Lesões cutâneas
83	Lesões mucosas de baixo risco	96	EV, lesões cutâneas pré-malignas, CEC
		107	EV, CEC

AGRADECIMENTOS

À equipe médica do Parque Indígena do Xingu (Departamento de Medicina Preventiva) e ao Grupo de Imunocomprometidos (Departamento de Dermatologia), ambos da Unifesp, pelas fotos clínicas cedidas.

REFERÊNCIAS

1. Crawford LV, Crawford EM. A comparative study of polyoma viruses. *Virology*. 1963;21:258-63.
2. zur Hausen H. Human Papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1977;78:1-30.
3. de Villiers EM, Wagner D, Schneider A, Wesch H, Miklaw H, Wahrendorf J, et al. Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology. *Lancet*. 1987;2: 703- 6.
4. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324:17-27.
5. Doorbar J. The papillomaviruses life cycle. *J Clin Virol*. 2005;32:Suppl1:S7- 15.
6. Syrjänen SM, Syrjänen KJ. New concepts on the role of human papillomaviruses in cell cycle regulation. *Ann Med*. 1999;31:175-87.
7. Orth G, Favre M. Human papillomaviruses. Biochemical and biologic properties. *Clin Dermatol*. 1985;3:27-42.
8. Hazard K. Cutaneous Human Papillomaviruses [Thesis]. Malmö: Lund University; 2007.
9. Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hanson BG. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. *J Virol*. 2000;74:11636-41.
10. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol*. 2005;32S:S1-S6.
11. Sterling, JC. Viral infections. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, ed. *Textbook of Dermatology*. 7 ed. Oxford: Blackwell Science; 2004. p. 25.37- 60.
12. Molijn A, Kleter B, Quint W, Van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol*. 2005;32S:S43-51.
13. Majewski S, Jablonska S. Human papillomaviruses-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:658-9.
14. Hengge UR. Papillomavirus diseases. *Hautarzt*. 2004;55:841-51.
15. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2000;143:614-8.
16. Kilkenny M, Marks R. The descriptive epidemiology of warts in the community. *Aust J Dermatol*. 1996;37:80-6.
17. Jablonska S, Majewski S, Obalek S, Orth, G. Cutaneous wart. *Clin Dermatol*. 1997;15:309-19.
18. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:S18-26.
19. Xu X, Erickson L, Chen L, Elder DE. Diseases caused by viruses - In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson Jr BL, Murphy GF, Xu X. Ed - *Lever's Histopathology of the skin*. 10 ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2008. p. 649-52.
20. Berman A, Winkelmann RK. Involuting common warts. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3:356-62.
21. Rubben A, Kronen R, Schwetschenau B, Grussendorf-Conen E-I. Common warts from immunocompetent patients show the same distribution of human papilloma-viruses types as common warts from immunocompromised patients. *Br J Dermatol*. 1993;128:264-70.
22. Rubben A, Kalka K, Spelten B, Grussendorf-Conen E-I. Clinical features and age distribution of patients with HPV 2/27/57- induced common warts. *Arch Dermatol Res*. 1997;289:337-40.
23. Wilson CAB, Holmes SC, Campo MS, White SI, Tillman D, Mackie RM, et al. Novel variants of human papillomavirus type 2 in warts from immunocompromised individuals. *Br J Dermatol*. 1989;121:571-6.
24. Iftner A, Klug SJ, Garbe C, Blum A, Stancu A, Wilczynski SP, et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. *Cancer Res*. 2003;63:7515-9.
25. Hagiwara K, Uezato H, Arakaki H, Nonaka S, Nonaka K, Nonaka H, et al. A genotype distribution of human papillomaviruses detected by polymerase chain reaction and direct sequencing analysis in a large sample of common warts in Japan. *J Med Virol*. 2005;77:107-12.
26. Keefe M, Al-Ghamdi A, Coggon D, Maitland NJ, Egger P, Keefe CJ, et al. Cutaneous warts in butchers [see comments]. *Br J Dermatol*, 1994;130:9-14.
27. Lai JY, Doyle RJ, Bluhm JM, Johnson JC. Multiplexed PCR genotyping of HPVs from plantaris verrucae. *J Clin Virol*. 2006;35:435-41.
28. Egawa K, Honda Y, Inaba Y, Ono T. Pigmented viral warts: a clinical and histopathological study including human papillomavirus type. *Br J Dermatol*. 1998; 138: 381-9.
29. Orth G. Human Papillomaviruses Associated with Epidermodysplasia Verruciformis in Non-Melanoma Skin Cancers: Guilty or Innocent? *J Invest Dermatol*. 2005;125: XII-XIII.
30. de Oliveira WRP, Festa Neto C, Rady PL, Tyring SK. Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:394-8.
31. Majewski S, Jablonska S. Do epidermodysplasia verruciformis human papilloma viruses contribute to malignant and benign epidermal proliferations? *Arch Dermatol*. 2002;138:629-54.
32. Berkhout RT, Bouwes-Bavinck JN, Ter-Schegget T. Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2000;38:2087-96.
33. Sterling JC. Human papillomaviruses and skin cancer. *J Clin Virol*. 2005;32S:S67- 71.
34. Derancourt, C, Mougín C, Chopard-Lallier M, Coumes-Marquet S, Drobacheff C, et al. Oncogenic human papillomaviruses in extra-genital Bowen disease revealed by in situ hybridization. *Ann Dermatol Venereol*. 2001; 128: 715-8.
35. Zheng S, Adachi A, Shimizu M, Shibata SI, Yasue S, Sakakibara A, et al. Human papillomaviruses of the mucosal type are present in some cases of extragenital Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 2005;152:1243-7.
36. Asgari MM, Kiviat NB, Critchlow CW, Stern JE, Argyi ZB, Raugi GJ, et al. Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1409-17.
37. Harwood CA, Proby CM. Human papillomavirus and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:101-14.
38. Forslund O, Ifner T, Andersson K, Lindelo B, Hradil E, Nordin P, et al. Cutaneous human papillomaviruses found in sun-exposed skin: beta-papillomavirus species 2 predominates in squamous cell carcinoma. *J Infect Dis*. 2007;196:876-83.
39. Harwood CA, Suretheran T, Mcgregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol*. 2000;61:289-97.
40. Alam M, Caldwell J, Eliezri Y. Human papillomavirus associated digital squamous cell carcinoma. Literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:385-93.
41. Vera-Iglesias E, Garcia-Arpa M, Sánchez-Caminero P, Romero-Aguilera G, De La Calle C. Focal epithelial hyperplasia. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:621-3.
42. Chan PKS, Luk ACS, Luk TNM, Lee KF, Cheung JLK, Ho KM, et al. Distribution of human papillomavirus types in anogenital warts of men. *J Clin Virol*. 2009;44:111-4.
43. Asato Y, Taira K, Yamamoto Y, Uezato H. Detection of human papillomavirus type 11 in a case of Buschke-Löwenstein tumor. *Eur J Dermatol*. 2008;18:329-31.
44. Hama N, Ohtsuka T, Yamazaki S. Detection of mucosal human papilloma virus DNA in Bowenoid papulosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol*. 2006; 33:331-7.
45. Bonvicini F, Venturoli S, Ambretti S, Paterini P, Santini D, Ceccarelli C, Zerbini M, Musiani M. Presence and type of oncogenic papillomavirus in classic and in differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and keratinizing vulvar squamous cell carcinoma. *J Med Virol*. 2005;77: 102-6.
46. Wieland U, Jurk S, We, enborn S, Krieg T, Pfister H, Ritzkowsky A. Erythroplasia of Queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. *J Inv Dermatol*. 2000; 115: 396-401.
47. de Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124:1626-36.
48. Heideman DAM, Waterboer T, Pawlita M, Van Diemen PD, Nindl I, Leijte JA, et al. Human papillomavirus-16 is the predominant type etiologically involved in penile squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:4550-6.
49. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
50. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:342-50.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:
Maria das Graças Pereira Leto
Rua Padre Manoel Barbosa, 527 - Ap. 1.004 -
Itaigara
41815-050 Salvador - Bahia
Telefax: (71) 3351-1433 / 8738-7778
E-mail: pereiraletto@botmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Leto MGP, Santos Jr GF, Porro AM, Tomimori J. Infeção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):306-17.