

Caracterização clínica e histopatológica e tipagem do papilomavírus humano das verrugas vulgares nos receptores de transplante renal

Clinical and histopathological characterization and typing of the human papillomavirus in common warts of kidney transplant recipients

Flavia Martelli-Marzagão¹
Marilia Marufuji Ogawa³
Jane Tomimori⁵

Alberto Shodi Yamashiro²
Gildo Francisco dos Santos Jr⁴
Adriana Maria Porro⁶

Resumo: Os pacientes receptores de transplante renal apresentam elevada prevalência de lesões cutâneas por HPV. Foram estudados 20 receptores de transplante renal com diagnóstico de verruga vulgar. A detecção do HPV foi realizada pela polimerização em cadeia (PCR) com os *primers* MY09/MY11 e RK91. A tipagem do HPV foi feita por meio da restrição enzimática e do sequenciamento automatizado. Identificamos a presença do HPV em 10 pacientes (50%) e os tipos identificados foram: HPV-2, 27, 29, 34 e 57.

Palavras-chave: Infecções por papilomavírus; Transplante de rim; Verrugas

Abstract: The prevalence of skin lesions caused by the human papillomavirus (HPV) is high in kidney transplant patients. Twenty recipients of kidney transplants with a diagnosis of common warts were evaluated. HPV detection was performed by polymerase chain reaction (PCR) using the MY09/MY11 and RK91 primers. HPV typing was performed by restriction fragment length polymorphism analysis and direct sequencing. The presence of HPV was identified in 10 patients (50%) and the types identified were HPV-2, 27, 29, 34 and 57.

Keywords: Human papillomavirus infections; Kidney transplant; Warts

Os pacientes receptores de transplante renal (RTRs) apresentam de 15 a 50% de chance de desenvolver verrugas vulgares (VVs) relacionadas ao papilomavírus humano (HPV) no primeiro ano do transplante e de 77 a 95% em cinco anos.¹ Com relação à detecção e tipagem do HPV em lesões de VV, existem poucas publicações no nosso meio: estudo em população infectada pelo HIV e imunocompetentes² e pacientes com epidermodisplasia verruciforme.³ Nesse contexto, este estudo teve como objetivo avaliar aspectos clínicos e histopatológicos das VVs nos RTRs e

identificar os tipos de HPV presentes nas lesões.

Estudamos 20 pacientes RTRs com diagnóstico clínico e histopatológico de VV, que foram submetidos à detecção (por meio de PCR com *primers* MY09/MY11 e RK91) e tipagem do HPV (por meio de restrição enzimática e/ou sequenciamento).

A média de idade dos pacientes foi de 47,9 anos. Não observamos predomínio da incidência em nenhum dos sexos (Tabela 1).

A presença de mais de uma lesão de VV predominou entre esses pacientes (80%), sendo que 25% apresentavam mais de 20 lesões. Confirmam-se

Recebido em 28.04.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 19.03.10.

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

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

Suporte financeiro / *Financial funding:* CNPq, com bolsa Pibic para o aluno da graduação, e Capes, com verba do programa de pós-graduação em dermatologia clínica e cirúrgica (Unifesp).

¹ Aluna do programa de pós-graduação em dermatologia clínica e cirúrgica – Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

² Aluno de iniciação científica do curso de medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Médica e mestre do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Biomédico e doutor – Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (Afip) Medicina Laboratorial – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professora associada do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), orientadora dos alunos de iniciação científica e pós-graduação – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Professora adjunta do Departamento de Dermatologia, coorientadora dos alunos de iniciação científica e pós-graduação da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil

TABELA 1: Distribuição dos receptores de transplante renal (RTRs) de acordo com a idade, sexo, tempo e tipo de transplante, tempo de evolução das verrugas, número de lesões e local de ocorrência das lesões

| N. | Idade (anos) | Sexo | Tempo de transplante (meses) | Tipo de transplante (doador) | Tempo de evolução das verrugas (meses) | N. de lesões | Região anatômica |
|----|--------------|------|------------------------------|------------------------------|--|--------------|--------------------------------|
| 1 | 36 | M | 52 | vivo (sobrinho) | 3 | 1 | MSD |
| 2 | 33 | F | 92 | vivo (esposo) | 24 | 1 | tronco |
| 3 | 52 | F | 83 | falecido | 60 | > 20 | MSD, MSE, MID, MIE, SC |
| 4 | 67 | F | 93 | falecido | 120 | 2 | MSD, SC |
| 5 | 29 | F | 54 | vivo (irmão) | 48 | 5 | MSD, MSE, MID |
| 6 | 62 | F | 274 | vivo (irmã) | 24 | 10 | MSD, MSE, tronco |
| 7 | 18 | F | 19 | falecido | 12 | 9 | MSD, MSE |
| 8 | 65 | F | 219 | falecido | 36 | > 20 | MSD, MSE, MID, MIE, tronco |
| 9 | 44 | F | 7 | falecido | 3 | 3 | MSD, SC |
| 10 | 53 | M | 44 | falecido | 5 | 1 | SC |
| 11 | 57 | F | 75 | vivo (irmã) | 1 | 3 | MSD |
| 12 | 40 | M | 91 | falecido | 5 | 3 | MSD, MSE, MID |
| 13 | 33 | M | 33 | vivo (irmã) | 4 | 13 | MSD, MSE |
| 14 | 40 | M | 66 | vivo (irmã) | 36 | 1 | MSE |
| 15 | 67 | M | 13 | falecido | 12 | 2 | MID, MIE |
| 16 | 58 | M | 79 | vivo (irmã) | 12 | > 20 | MSD, MID |
| 17 | 55 | M | 9 | vivo (irmã) | 4 | 4 | SC, tronco |
| 18 | 57 | M | 70 | vivo (irmã) | 24 | > 20 | SC, tronco, MSD, MSE, MID, MIE |
| 19 | 47 | M | 74 | vivo (irmã) | 72 | 4 | MSE |
| 20 | 45 | M | 90 | vivo (irmã) | 3 | > 20 | MSD, MSE |

M = masculino, F = feminino

D = direito, E = esquerdo

MS = membro superior, MI = membro inferior, SC = segmento cefálico

dessa forma a facilidade de infecção e o comportamento disseminativo do HPV nos RTRs (Figura 1).

Após seis meses de terapia imunossupressora em altas doses (fase de indução), o paciente submetido ao transplante renal passa a receber doses menores de imunossupressores, entrando na chamada fase de manutenção. É nessa fase, semelhante ao

**FIGURA 1:** Aspecto clínico da verruga vulgar no receptor de transplante renal

relatado na literatura,⁴ que observamos maior frequência de verrugas virais. O tempo médio de transplante neste estudo foi de 76,9 meses.

À histopatologia, os achados típicos de VV em indivíduos imunocompetentes, tais como hiperqueratose, hipergranulose e papilomatose, foram também vistos nos RTRs. Em relação aos sinais histopatológicos de atividade viral nas lesões dos RTRs, encontramos frequência elevada de coilocitose (85%) e, em menor frequência, observamos a presença de *clumps* de grânulos de querato-hialina (70%). A paraqueratose esteve pouco presente (20%). Isso poderia representar o aspecto histológico de verrugas antigas e, indiretamente, a cronicidade desse processo nos RTRs, coincidindo com o tempo prolongado de evolução relatado pelos pacientes. Analisando a presença de vacuolização dos queratinócitos, que também caracteriza a infecção viral, ela foi observada principalmente nas camadas mais altas da epiderme, como nas lesões descritas na literatura (Figura 2).⁵

Os tipos de HPV descritos como mais frequentes nas lesões de VV de indivíduos imunocompetentes, segundo a literatura mundial, são o HPV-2, o HPV-27 e o HPV-57.⁶

No presente estudo, identificamos a presença

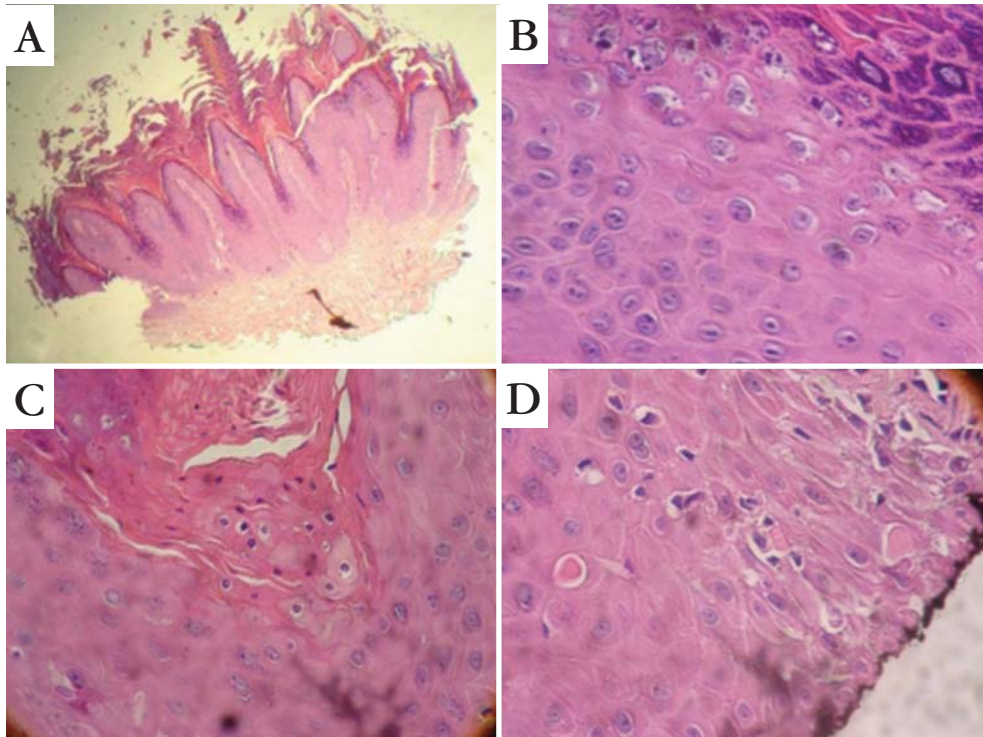


FIGURA 2: Histopatologia da verruga vulgar no receptor de transplante renal. A. hiperqueratose, hipergranulose e papilomatose (HE, 40x); B. coilocitose e *clumps* de grânulos de queratohialina (HE, 400x); C. hiperparaqueratose (HE, 400x); D. corpos hialinos/células disqueratósicas na epiderme (HE; 400x)

de HPV em 10 pacientes (50%). O HPV-2, o HPV-34 e o HPV-57 foram detectados em duas amostras cada, enquanto o HPV-27 e o HPV-29, em uma amostra cada (Tabela 2). Em dois pacientes, não foram identificados os tipos de HPV, mesmo com positividade para os

primers MY09/MY11 e RK91. Os tipos HPV-2, HPV-27, HPV-29 e HPV-57 já haviam sido anteriormente descritos em VVs de RTRs.^{7,9} Um achado interessante, observado em dois dos nossos pacientes, foi a identificação do HPV-34, que é um alfapapilomavírus,

TABELA 2: Distribuição dos resultados da reação de polimerização em cadeia (PCR) com os *primers* MY09/MY11 e RK91, RFLP e sequenciamento

| Paciente | PCR, <i>primer</i> MY09/MY11 | RFLP | PCR, <i>primer</i> RK91 | Sequenciamento |
|----------|------------------------------|----------------|-------------------------|----------------|
| 1 | Negativo | NA | Negativo | NA |
| 2 | Positivo | HPV-34 | Negativo | NA |
| 3 | Negativo | NA | Negativo | NA |
| 4 | Negativo | NA | Positivo | HPV-29 – 99% |
| 5 | Positivo | HPV-27 | Positivo | NI |
| 6 | Negativo | NA | Negativo | NA |
| 7 | Positivo | HPV-34 | Positivo | NI |
| 8 | Negativo | NA | Negativo | NA |
| 9 | Positivo | HPV-2 α | Negativo | NA |
| 10 | Positivo | NI | Negativo | NA |
| 11 | Negativo | NA | Positivo | HPV-2a – 99% |
| 12 | Negativo | NA | Positivo | HPV-57 – 99% |
| 13 | Negativo | NA | Negativo | NA |
| 14 | Negativo | NA | Negativo | NA |
| 15 | Negativo | NA | Positivo | HPV-57c – 99% |
| 16 | Negativo | NA | Negativo | NA |
| 17 | Negativo | NA | Negativo | NA |
| 18 | Negativo | NA | Negativo | NA |
| 19 | Negativo | NA | Positivo | NI |
| 20 | Negativo | NA | Negativo | NA |

HPV = papilomavírus humano; NA = não se aplica; NI = não identificado; PCR = reação de polimerização em cadeia; RFLP = análise do polimorfismo de fragmentos de restrição.

frequentemente descrito nas infecções de mucosa. Já os tipos HPV-2, HPV-27, HPV-29 e HPV-57 têm sido encontrados em todo o tegumento. Com o uso dos *primers* MY09/MY11 e RK91, os pacientes deste estudo não apresentaram os tipos descritos na epidermodisplasia verruciforme.¹⁰

Dependendo do tipo, a infecção cutânea pelo HPV relaciona-se com o aumento da incidência de carcinomas, em particular o carcinoma espinocelular. Muitas vezes, em RTRs, a proliferação de lesões queratósicas nas áreas expostas provoca confusão diagnóstica entre VVs, queratoses actínicas e queratoses

seborreicas, além do próprio carcinoma espinocelular. Na população deste estudo, também foi possível observar a existência de lesões cutâneas múltiplas, polimórficas e atípicas, principalmente nas áreas expostas, sujeitas a microtraumatismos e exposição solar, como os membros superiores e inferiores.

A baixa detecção de HPV nas lesões deste estudo poderia ser explicada pela presença de tipos incomuns de HPV, não habitualmente detectados em lesões de VV. Nesse caso, a repetição da PCR utilizando outros *primers* poderia aumentar a chance de detecção do HPV. □

REFERÊNCIAS

- Glover MT, Niranjam N, Kwan J, Leigh IM. Warts and skin cancer in renal allograft recipients: the extent of the problem and a strategy for management. *Br J Plastic Surg.* 1994;47:86-9.
- Porro AM, Alchorne MM, Mota GR, Michalany N, Pignatari AC, Souza IE. Detection and typing of human papillomavirus in cutaneous warts of patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Br J Dermatol.* 2003;149:1192-9.
- de Oliveira WR, He Q, Rady PL, Hughes TK, Festa Neto C, Rivitti EA, Tying SK. HPV Typing in brazilian patients with epidermodysplasia verruciformis: high prevalence of EV-HPV 25. *J Cutan Med Surg.* 2004;8:110-5.
- Ferreira RMCXC, Coelho MRCD, Guimarães PB, Montarroyos UR, Ferreira CZ. Frequência de verrugas virais em transplantado renal. *Revista Paraense de Medicina.* 2003;17:12-17.
- Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's textbook of dermatology.* 7th ed. Oxford: Blackwell Science; p. 25.42-25.60, 36.40.
- Rübben A, Kalka K, Spelten B, Grussendorf-Conen EI. Clinical features and age distribution of patients with HPV 2/27/57-induced common warts. *Arch Dermatol Res.* 1997;289:337-40.
- Shamanin V, Glover M, Rausch C, Proby C, Leigh IM, zur Hausen H, et al. Specific types of human papillomavirus found in benign proliferations and carcinomas of the skin in immunosuppressed patients. *Cancer Res.* 1994;54:4610-3.
- de Villiers EM, Lavergne D, McLaren K, Benton EC. Prevailing papillomavirus types in non-melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipients. *Int J Cancer.* 1997;73:356-61.
- Berkhout RJ, Bouwes-Bavinck JN, ter Schegget J. Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2000;38:2087-96.
- Wieland U, Pfister H. Papilomavirus em patologia humana: epidemiologia, patogênese e papel oncogênico. In: Gross G, Barrasso R, ed – Infecção por papilomavirus humano/ Atlas clínico de HPV. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999. p.1-18.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Adriana Maria Porro
Alameda Jauaperi, 975, ap. 31, Moema
04523 014 São Paulo – SP – Brasil
Tel.: +55 11 5576 4804
E-mail: adriana.porro@uol.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Martelli-Marzagão F, Yamashiro AS, Ogawa MM, dos Santos GF Jr, Tomimori J, Porro AM. Caracterização clínica e histopatológica e tipagem do papilomavírus humano das verrugas vulgares nos receptores de transplante renal. *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):743-6.