

Lesões plantares induzidas por Papilomavírus Humano: Relato de caso

Human Papillomavirus – induced plantary injuries: Case report

Lesiones plantares induzidas por el vírus del papiloma humano: Relato de caso

Anaisa Renata Michelino^{1*}, Rayara Ellen Leite Dantas², Miguel Takao Yamawaki Murata¹, Amanda Morais Gonçalves¹, Isabella Aparecida Lopes Andrade¹, Lucas Martins Diamantino¹, Fernanda Martins Honório¹, Murilo Rodrigues Ramos¹, Arelly Bethania Fonseca Barbosa¹, Márcia Cristina Taveira Pucci Green³.

RESUMO

Objetivo: Transmitir informações a respeito das diversas formas de infecção pelo vírus HPV, correlacionando suas manifestações clínicas a partir do relato de caso de paciente com infecção plantar. **Detalhamento do caso:** Paciente MAF, 40 anos, acompanhada em ambulatório de Ginecologia por quadro de verrugas genitais e anais, queixa-se de calosidades nos pés de longa data, com dor à pressão plantar, de evolução há 5 anos. Ao exame físico, genitália apresentava lesão única verrucosa em região perianal e lesão verrucoide vulvar sugestivas de HPV. Nos pés, foi evidenciada a presença de múltiplas lesões hiperqueratóticas, disseminadas, prevalecendo em pé esquerdo, com nodulação subcutânea à palpação. Diante da suspeita de lesões induzidas por HPV foi prescrito Thuya 6CH diariamente. No retorno, paciente havia apresentado melhora do quadro, permanecendo em acompanhamento. **Considerações Finais:** Observa-se vasta gama de manifestações clínicas pelo vírus HPV, pouco exploradas devido à dificuldade em encontrar na literatura imagens semelhantes às obtidas no caso para comparação. O quadro clínico inespecífico dificulta o tratamento, prolongando o ciclo de disseminação do vírus, prejudicando as pacientes.

Palavras-Chave: Infecções por Papilomavirus, Diagnóstico diferencial, Assistência Integral à Saúde, Controle de Doenças Transmissíveis.

ABSTRACT

Objective: Transmit information from the various forms of HPV infection, correlating its clinical manifestations based on the case report of a patient with plantar infection. **Case report:** MAF, 40 years, accompanied in Gynecology ambulatory due to genital and anal wart, complains of callosities in the feet for a long time, with pain at plantar pressure, with 5 years of evolution. At physical examination of genitalia, presented a single verrucous injury in the perianal region and vulvar verrucoid wound suggestive of HPV. In the feet it was evidenced the presence of multiple hyperkeratotic injuries disseminated prevailing on the left foot with nodulations subcutaneous on palpation. On suspicion of HPV induced injuries, Thuya 6CH was prescribed daily. In the return, patient had presented clinical improvement, being followed up. **Final considerations:** A wide range of clinical manifestations by the HPV virus is observed, unexplored due to the difficulty in finding images similar to those obtained in the case for comparison in the literature. The nonspecific clinical condition makes treatment difficult, prolonging the cycle of virus spread, impairing the patients.

Key Words: Papillomavirus Infection, Differential Diagnosis, Comprehensive Health Care, Communicable Disease Control.

¹ Universidade de Franca – Franca – SP. *E-mail: anaisamichelino@hotmail.com

² Santa Casa de Misericórdia de Franca – SP.

³ Faculdade de Medicina de Marília – Marília SP e Santa Casa de Saúde Santa Marcelina – São Paulo – SP.

RESUMEN

Objetivo: Transmitir informaciones desde las distintas formas de infección por el virus del HPV, correlacionando sus manifestaciones clínicas comenzado del reporte de caso de un paciente con infección plantar. **Detalle del caso:** Paciente MAF, 40 años, monitoreada en la clínica ambulatoria de Ginecología por cuadro de verrugas genitales y anal, quejas de callosidades en los pies a largo plazo, con dolores a la presión plantar, en evolución hay 5 años. En el examen físico, los genitales mostraban lesión única verrugosa en la región perianal y lesión verrugosa vulvar que sugirieron HPV. En los pies, la presencia de múltiples lesiones hiperqueratósicas, diseminado, prevaleciendo en pie izquierdo, con nodulaciones subcutáneas a la palpación. Bajo la sospecha de lesiones inducidas por el HPV se prescribió Thuya 5CH diariamente. Al volver, la paciente había presentado una mejora del cuadro, manteniendo la vigilancia. **Consideraciones finales:** Se observa una gama de manifestaciones clínicas por el virus HPV, poco explorada, debido a la dificultad de encontrar en la literatura imágenes similares a las obtenidas en el caso para comparación. El cuadro clínico inespecífico dificulta el tratamiento, prolongando el ciclo de diseminación del virus, dañando a las pacientes.

Palabras Clave: Infecciones por Papilomavirus, Diagnóstico diferencial, Atención Integral de Salud, Control de Enfermedades Transmisibles.

INTRODUÇÃO

Os papilomavírus humano (HPV) são vírus de DNA pertencentes à família Papoviridae – gênero Papillomavirus – e caracterizados por apresentarem tropismo pelas células epiteliais, manifestando-se com infecções de mucosas e pele. Estudos do genoma viral demonstram que o mesmo é dividido em três regiões, todas com papel fundamental no ciclo de vida do agente (LETO MGP, et al., 2011).

A classificação filogenética em tipos e gêneros de HPV baseia-se na espécie de origem, bem como o grau de relação dos genomas virais. Atualmente são conhecidos cerca de 100 tipos diversos de HPVs, agrupados através de similaridades biológicas e patológicas. Além disso, historicamente, esses vírus podem ser agrupados de acordo com seu tropismo tecidual por tipos diferentes de epitélio, sendo assim, as lesões de localização cutânea são mais associadas aos tipos 1, 4, 41, 48, 50, 60, 63, 65, 76, 77, 88 e 95; enquanto lesões mucosas associam-se aos tipos 6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33 e diversos outros. Os subtipos associados ao câncer são dos tipos: 16, 18, 31, 32, 33, 35, 39, 42, 51-54 (LETO MGP, et al., 2011).

As manifestações clínicas mais comuns da infecção pelo HPV são as lesões cutâneas, que podem acometer diversas localizações; dentre elas, a verruga vulgar (VV) consiste em pápulas de superfície áspera que estão mais relacionadas com os tipos HPV2, HPV27, HPV57, HPV4 e HPV1. A verruga plantar, conhecida como mirmécia quando profunda, é causada pelo HPV1, podendo também ser proveniente de uma infecção pelo HPV2 ou HPV4. As verrugas planas, levemente elevadas com tamanho de 1 a 5mm de diâmetro são detectadas em infecções por HPV3 e o HPV10. Na epidermodisplasia verruciforme, doença genética rara que cursa com distúrbio da imunidade celular e grande chance de câncer de pele induzido pelo HPV, os tipos de HPV encontrados nas lesões dos pacientes são: 5,8,9,12,14,15,17,19-25,28,29,36-38,47,49 e 50. A hiperplasia epitelial focal ou doença de Heck, mais comum em mulheres e crianças, é uma doença da mucosa oral rara e está associada aos HPV 13 e 32. Quanto às manifestações genitais mais comuns, existem as verrugas anogenitais ou condilomas acuminados, sendo os HPVs de baixo risco 6 e 11 os mais encontrados (LETO MGP, et al., 2011).

Há ainda as manifestações malignas ocasionadas pela infecção pelo HPV, como a doença de Bowen, tipo de carcinoma espinocelular in situ que pode evoluir para carcinoma invasivo, bastante associada ao HPV2, além de outros de baixo risco como HPVs 6 e 11. Esse vírus pode ser responsável pelos tipos invasivos de câncer de vulva, sendo o HPV detectado em 30-70% dos casos. No câncer peniano, o HPV é detectado em 40-70% dos casos, podendo assim gerar lesões endurecidas, nodulares, ulceradas ou erosivas, sendo o tipo viral 16 o mais encontrado. Há prevalência significativa de câncer anal ocasionado pelo HPV, sendo esta estimada em 80-96%, e os tipos mais comuns são HPV 16, 18 e 33. Grande parte das lesões cervicais devem-

se à infecção pelo HPV, desde anormalidades celulares, displasia e câncer de colo do útero; com isso, o HPV é responsável por cerca de 90-100% dos casos desse tipo de neoplasia. Os tipos carcinogênicos mais encontrados nesse caso são HPVs 16 e 18, correspondendo a 70% dos carcinomas cervicais e 50% das neoplasias intraepiteliais grau III; além destes, os tipos 31,33,35,39,45,51,52 e 58 são também detectados (LETO MGP, et al., 2011).

O mecanismo pela qual o vírus desencadeia fenômenos carcinogênicos está associado à inibição da apoptose mediada por raios UV após danos ao DNA da célula. Porém, esse modelo não explica a indução de verrugas pelo vírus. Nesse caso, o HPV cutâneo atua através da inibição da sinalização mediada por TGF- β , bloqueando a ligação efetiva do complexo SMAD, bem como a inibição da sinalização NOTCH. Semelhante ao TGF- β , o NOTCH regula vários processos durante a embriogênese e no organismo adulto. De particular interesse da biologia do papilomavírus, a sinalização NOTCH impulsiona a diferenciação epitelial e é necessária para a formação adequada da barreira da pele. Possui também efeito supressor de tumor nos queratinócitos. Essas alterações estão relacionadas a um prejuízo na diferenciação e manutenção da proliferação sustentada de queratinócitos (MEYERS JM, et al., 2018).

As proteínas E6 e E7 do vírus demonstram uma falta de atividade enzimática intrínseca, e possivelmente exercem suas funções ao interagir e modificar funcionalmente proteínas celulares reguladoras. A atividade transformadora do HPV é um reflexo de seu ciclo de vida, especificamente sua necessidade de garantir a disponibilidade de fatores de replicação celular em células epiteliais diferenciadas, que normalmente seriam afastadas do ciclo de divisão celular. Os papilomavírus precisam desacoplar do ciclo celular a diferenciação epitelial, permitindo a proliferação desordenada dos queratinócitos suprabasais. A síntese aberrante de DNA pode ser detectada pelas células e desencadeia respostas apoptóticas que precisam ser inibidas pelo vírus. As estratégias que o papilomavírus desenvolveu para permitir seu ciclo de vida determinam seu extenso potencial oncogênico (MEYERS JM, et al., 2018).

A infecção cutânea se inicia na camada basal do epitélio escamoso estratificado, progredindo com o envolvimento de células de camadas superiores, e a replicação ocorre no núcleo das células escamosas. Esses agentes permanecem no seu hospedeiro por longos períodos de vida, sendo característico um ciclo de vida latente. Inúmeros tipos de HPV podem ser detectados em sítios de pele normal, tanto em humanos como em animais. Ao contrário das proteínas de HPV de baixo risco oncogênico, as proteínas E6/E7 de HPVs de alto risco são capazes de imortalizar queratinócitos, sendo este um dos mecanismos de potencial oncogênico apresentado (PAŃCZYSZYN A, et al., 2018).

A abordagem terapêutica do HPV objetiva a redução sintomática, diminuição da transmissibilidade, número de lesões e seu tamanho. Com estas finalidades são propostos diversos tratamentos, entretanto, não há uma forma terapêutica com capacidade de erradicação total do HPV, bem como um padrão para abordagem das lesões (FIGUEIREDO CBM, et al., 2013). O tratamento é dependente de fatores intrínsecos à própria lesão, devendo ser avaliada sua dimensão, número, morfologia e local, custos empregados e disponibilidade de recursos. O tratamento é variável e baseia-se em fármacos com atividade química, métodos físicos e imunomoduladores, além da profilaxia realizada com a vacina (FIGUEIREDO CBM, et al., 2013). Quanto às formas químicas, a terapêutica citodestrutiva está indicada para tratamentos conservadores e lesões de menor extensão. Os agentes utilizados são podofilina, podofilotoxina, ácidos bi e tricloroacéticos, 5-fluorouracil (5-FU), imiquimode e cidoforvir. Dentro dos métodos físicos são empregadas técnicas abrasivas e excisionais (eletrocauterização, conização, laser e crioterapia).

A terapêutica direcionada para lesões superficiais com visibilidade total da área afetada é a biópsia dirigida, utilizada também para afastar lesões invasoras (FIGUEIREDO CBM, et al., 2013). Agentes imunomoduladores sintéticos promovem a atuação local de citocinas, aumento da atividade de macrófagos, atividade citotóxica em resposta ao vírus para controle e eliminação das lesões. Os agentes empregados na terapêutica imunomoduladora são o Imiquimode e Interferon (FIGUEIREDO CBM, et al., 2013).

Novas formas de abordagem vêm sendo pesquisadas, dentre elas estão componentes da flora nacional (Artemísia e a *Casearia sylvestris*), usado em tratamentos de infecções virais. O uso de substâncias da flora

nacional, como *Artemísia*, *Casearia silvestres*, e a celulose produzida por *Acetobacter xylinum*, são alternativas terapêuticas já utilizadas nas práticas atuais. A mais empregada hoje são as preparações à base de *Thuya occidentalis*, também conhecida com cipreste ou tuia, que vem apresentando resposta satisfatória contra o HPV (FIGUEIREDO CBM, et al., 2013).

O presente trabalho tem como objetivo transmitir informações a partir das diversas formas de infecção pelo vírus HPV, bem como correlacionar suas manifestações clínicas a partir do relato de caso de paciente com infecção plantar, região pouco valorizada diante da variedade de quadros clínicos existentes dentro da patologia em questão. Objetiva também salientar a importância das lesões extragenitais para diagnóstico clínico de doenças dentro do contexto da especialidade de ginecologia, bem como fomentar a importância da abordagem holística do paciente e estimular o raciocínio clínico diante de queixas atípicas apresentadas.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente MAF, 40 anos, acompanhada em ambulatório de Ginecologia por quadro de verrugas genitais e anais, queixa-se de calosidades nos pés de longa data, incômodas, com presença de dor à pressão plantar, de evolução há 5 anos. Refere que apresentou as mesmas lesões nas palmas de ambas as mãos, sendo feita exérese para resolução do quadro, pois tratamentos tópicos instituídos nunca obtiveram resultados satisfatórios (cremes de ureia, ácido salicílico e ácido láctico).

Ao exame físico genital apresentava lesão única verrucosa em região perianal, coloração marrom e uniforme, com 0,7cm de diâmetro, e lesão verrucoide vulvar sugestiva de HPV. Ao exame dos pés, presença de múltiplas lesões hiperkeratóticas, menores de 0,5cm, disseminadas, prevalecendo em pé esquerdo, com nodulação subcutânea à palpação (**Figura 1**).

Figura 1 - Lesões múltiplas hiperkeratóticas em pé esquerdo.



Fonte: Michelino AR, Dantas REL, Murata MTY, et al., 2019.

Utilizando um Colposcópico, as lesões foram visualizadas sob lentes de maior aumento, apresentando os aspectos vistos nas imagens a seguir (**Figuras 2, 3 e 4**). Na **Figura 2**, observam-se lesões agrupadas na planta do pé esquerdo da paciente, com aspecto de crescimento para dentro da pele, e circundadas por epitélio cornificado, sem sinais flogísticos.

Figura 2 - Lesões sob a luz do colposcópico.



Fonte: Michelino AR, Dantas REL, Murata MTY, et al., 2019.

A **Figura 3** mostra lesão sob maior aumento, onde é possível observar a coloração da lesão semelhante à da pele circunjacente e a superfície hiperkeratótica da mesma.

Figura 3 - Lesão única ao centro da imagem sob maior aumento.



Fonte: Michelino AR, Dantas REL, Murata MTY, et al., 2019.

Na **Figura 4** observa-se a disposição das lesões, que surgiram agrupadas e não coalescentes, lembrando um aspecto de disposição linear, indicando assim a auto inoculação.

Figura 4 - Múltiplas lesões vistas em maior aumento.



Fonte: Michelino AR, Dantas REL, Murata MTY, et al., 2019.

Diante da suspeita de lesões induzidas por HPV, foi prescrito Thuya 6CH para uso diário e retorno para avaliação da resposta ao tratamento. Ao retornar, paciente havia apresentado melhora parcial do quadro, permanecendo em acompanhamento no serviço.

DISCUSSÃO

As verrugas são as manifestações clínicas mais comuns na infecção pelo HPV. Atualmente há mais de 60 tipos de HPV possivelmente causadores de verrugas, sendo estas classificadas de acordo com suas características clínicas e local mais comum de acometimento. As verrugas podem aumentar de tamanho e número, serem infectadas secundariamente por bactérias ou até regredir espontaneamente, sem necessariamente significar cura. As verrugas vulgares representam 70% dos quadros cutâneos verrucosos, e manifestam-se como pápulas com área de hiperqueratose, mais comumente no dorso das mãos e região dos dedos, áreas submetidas a traumas frequentes (NASCIMENTO KTS, et al., 2011).

Em geral, as verrugas são assintomáticas. No entanto, pode haver a queixa de dor dependendo da localização, como nas verrugas plantares em que o peso do corpo exercido sobre as mesmas faz com que o crescimento seja para dentro da pele resultando em uma lesão do tipo calo, e provocando dor ao deambular, manifestação semelhante à da paciente deste relato (NASCIMENTO KTS, ET AL., 2011).

Quando mais superficial formam placas hiperkeratóticas (verruga em mosaico), menos dolorosas, causada pelo HPV 2. (LETO MGP, et al., 2011; REIS HLB, et. al., 2008).

Quando originadas dos tipos HPV 3 e HPV 10 apresentam-se como lesões discretamente elevadas, de cor semelhante à da pele ou pigmentadas, planas, lisas, localizadas no dorso das mãos e na face, principalmente. Geralmente ocorrem em áreas de lesão ou trauma (fenômeno de Koebner). Observa-se, pelas características, que, no relato deste caso, a paciente apresentou lesões provavelmente causadas pelo HPV 2, devido ao aspecto hiperkeratótico. Outra lesão extragenital frequente é a verruga filiforme, caracterizada por lesões pedunculadas, espiculadas, de crescimento perpendicular ou oblíquo à superfície da pele. Pode apresentar-se como lesões isoladas ou múltiplas, cujos locais de acometimento frequentes são a face e o pescoço, sendo o HPV 2 o agente mais frequentemente associado (REIS HLB, et. al., 2008).

O período de incubação varia de 2 a 6 meses e a taxa de transmissibilidade acompanha a presença ou não de lesões. Uma das principais complicações é a disseminação para outras regiões por autoinoculação em pacientes imunocomprometidos e susceptíveis, sendo lesões altamente contagiosas e transmitidas através do contato direto ou indireto. No paciente fonte são lesões auto-inoculáveis e com alta taxa de infectividade, principalmente no que diz respeito às verrugas genitais, embora a presença do vírus nesses quadros seja escassa. Já verrugas comuns e plantares apresentam grande quantidade de vírus, com alta capacidade de transmissão, porém apresentando baixo grau de infectividade (NASCIMENTO KTS, et al., 2011).

O diagnóstico é clínico, epidemiológico e laboratorial e cabe classificar quanto ao tipo, através de colpocitologia em verrugas genitais, tipagem viral através da biópsia de pele e emprego de técnicas de biologia molecular (NASCIMENTO KTS, ET AL., 2011).

Em um estudo realizado com dados nacionais de Taiwan foi evidenciada associação entre a presença de verrugas virais induzidas por HPV e um maior risco de desenvolvimento de câncer de mama, indicando rastreamento precoce nessas pacientes (ATIQUE S, ET AL., 2017).

Porém, outro estudo realizado no Irã não encontrou evidências significativas dessa associação, afirmando necessitar de maiores pesquisas para afirmar o fato (AFSHAR RM, et al., 2018).

O objetivo do tratamento pelo HPV é eliminar a lesão, melhorar o aspecto estético e amenizar a carga psicológica do paciente, além de diminuir a transmissão. Entre os tipos de terapêutica disponíveis para o HPV temos tratamentos químicos, físicos, imunomodulação e novas terapias. (FIGUEIREDO CBM, et al., 2013).

Métodos alternativos à terapêutica convencional, como a *Thuya occidentalis*, demonstraram eficácia no tratamento do HPV no Brasil e em outros países da América do Sul com taxa de cura das verrugas de cerca de 90% após 3 meses de uso em estudo in vivo realizado pela Academia Europeia de Dermatologia. Essa alternativa, conhecida também como cipreste ou tuia, é uma árvore nativa da Europa, muito utilizada na homeopatia e fitoterapia humana e veterinária (FIGUEIREDO CBM, et al., 2013).

Também possui ação expectorante, diurética e anti-helmíntica. É utilizada no tratamento de verrugas, papilomas, condilomas, excrescências de diversos tipos na forma de banhos de assento, pomada tópica externa ou géis e óvulos de uso vaginal (JOSEPH R, ET AL., 2013). Possui uma atividade imunoestimulante e antiviral, aumentando a proliferação de linfócitos TCD4+ e na produção de IL-2 (FIGUEIREDO CBM, et al., 2013).

Um estudo publicado no Jornal Britânico de Dermatologia demonstrou eficácia na redução do tamanho das verrugas virais e da carga viral com a associação de Furosemida e Digoxina no tratamento, mas esse fato carece de recomendações em nosso país (RIJSBERGEN M, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se uma vasta gama de manifestações clínicas pelo vírus HPV, muitas vezes pouco exploradas devido à dificuldade em encontrar na literatura imagens semelhantes às obtidas no caso para comparação. O quadro clínico inespecífico dificulta o tratamento, prolongando o ciclo de disseminação do vírus, prejudicando a qualidade de vida das pacientes.

REFERÊNCIAS

1. LETO MGP, et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):306-17.
2. MEYERS JM, et al. Inhibition of TGF- β and NOTCH Signaling by Cutaneous Papillomaviruses. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 389.
3. PAŃCZYSZYN A, et al. Telomeres and Telomerase During Human Papillomavirus-Induced Carcinogenesis. *Mol Diagn Ther.* 2018; 22(4): 421–430.
4. FIGUEIREDO CBM, et al. Abordagem terapêutica para o papilomavírus humano (HPV). *Rev Bras Farm.* 2013: p. 4-17.
5. JOSEPH R, et al. Successful treatment of verruca vulgaris with Thuja occidentalis in a renal allograft recipient. *Indian J Nephrol.* 2013;23(5):362-4.
6. NASCIMENTO KTS, et al. Verrugas Cutâneas: Artigo de Revisão. *Rev bras Cienc Saúde.* 2011; 15(2):245-248.
7. REIS HLB, et al. Condiloma Acuminado Extragenital Associado Ao Intertrigo: Relato De Caso. *J bras Doenças Sex Transm* 2008; 20(2): 145-147.
8. ATIQUE S, et al. Viral warts (Human Papilloma Virus) as a potential risk for breast cancer among younger females. *Comput Methods Programs Biomed.* 2017; 144: 203-207.
9. AFSHAR RM, et al. Low Prevalence of Human Papilloma Virus in Patients with Breast Cancer, Kerman; Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Nov: 3039-3044.
10. RIJSBERGEN M, et al. A randomized controlled proof-of-concept trial of digoxin and furosemide in adults with cutaneous warts. *Br J Dermatol.* 2019 May;180(5):1058-1068.