

Diagnóstico molecular de virus papiloma humano mediante reacción de cadena de polimerasa en pacientes de sexo masculino sometidos a penoscopia

Molecular diagnosis of human papillomavirus by polymerase chain reaction in male patients undergoing penoscopy

Horacio Joaquín Álvarez Garzon, Emanuel Repetto, Martín Rosso, Esteban Metrebian, Martín Revol, Alejandro Sosa, Teresa Alvarellos

Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Argentina.

Antecedentes: Se desconocían muchos datos sobre la infección por virus papiloma humano (HPV) en hombres atendidos en nuestro servicio. Los objetivos del estudio fueron evaluar la prevalencia de ADN de HPV y se buscó evaluar la correlación entre la penoscopia con prueba acetoblanca con el resultado de la reacción de polimerasa (PCR) para el diagnóstico de HPV.

Métodos: Se estudió a hombres mayores de 18 años que consultaron al Servicio de Urología del Hospital Privado entre diciembre de 2010 y abril 2012. Se les realizó una penoscopia con prueba acetoblanca y una detección de ADN de HPV mediante técnica de PCR Amplicor® de una muestra de hisopado genital externo.

Resultados: En un período de 17 meses, se recabaron datos de 75 pacientes, con un promedio de edad de 32,5 años. Las causas de la indicación del estudio fueron: por presentar lesiones compatibles con diagnóstico clínico de HPV (32%), control por lesiones previas (sin lesión actual) 12%, y porque su pareja presentaba HPV 56%. Como resultado del estudio, la penoscopia resultó ser negativa para lesiones de acetoblanca en el 59% de los pacientes, dudosa en el 13% y positiva sólo en el 28% de los pacientes. Sin embargo, el estudio de PCR para HPV fue positivo en el 84% de los pacientes, correspondiendo 75% (n=56) a genotipo de alto riesgo y 9% (n=7) a reacción para HPV genérica. Sólo el 16% (n=12) de los pacientes fueron catalogados como no detectable.

Conclusión: La infección por HPV es muy frecuente en los pacientes que consultan por HPV en nuestro servicio, y la tasa de infección encontrada por PCR es mayor a la expresada por la prueba acetoblanca, por lo que muchos tienen infección subclínica.

Objectives: Much data on human papillomavirus infection (HPV) in men treated in our department was unknown. The study objectives were to evaluate the prevalence of HPV DNA and to assess the correlation between the acetowhite penoscopy test with the result of the polymerase chain reaction (PCR) for the diagnosis of HPV.

Methods: We analyzed data of men over 18 years old who consulted to the Department of Urology of the Hospital Privado between December 2010 and April 2012 and underwent an acetowhite penoscopy test and HPV DNA detection in a sample of external genital swab by Amplicor® PCR.

Results: In a 17 months period, data was collected from 75 patients with a mean age of 32.5 years. The reasons for the indication of the study were: present lesions consistent with a clinical diagnosis of HPV (32%), control for prior injuries (no actual injury) 12%, and that their partner had HPV in 56%. As a result of the study, penoscopy was negative for acetowhite lesions in 59% of the patients, doubtful in 13% and positive in only 28% of patients. However, the study of HPV PCR was positive in 84% of patients, 75% (n = 56) corresponding to a high-risk genotype and 9% (n = 7) to a generic reaction to HPV. Only 16% (n = 12) of patients were classified as non-detectable.

Conclusion: HPV infection is very common in patients that consult about HPV in our service, and the infection rate found by PCR is greater than that expressed by the acetowhite penoscopy test, so many have subclinical infection.

KEY WORDS: Mesh: Human Papillomavirus DNA Tests, Men, Polymerase Chain Reaction, Molecular Diagnostic Techniques, Argentina, Genital Diseases, Male.

PALABRAS CLAVE: DeCs: Sondas de ADN de HPV, virus, papiloma, Hombres, ADN Polimerasa Dirigida por ADN, Técnicas de Diagnóstico Molecular, Argentina, Enfermedades de los Genitales Masculinos.

Aceptado en Marzo de 2014
Conflictos de interés: ninguno

Accepted on March 2014
Conflicts of interest: none

Correspondencia
Email: joaco_alvarez@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los papilomavirus son los microorganismos responsables de las verrugas cutáneas y mucosas que afectan al ser humano. Durante mucho tiempo, las verrugas producidas por el HPV eran consideradas como de escasa importancia en los consultorios donde habitualmente era observada, principalmente Ginecología, Urología, Infectología y Dermatología. Sin embargo, en los últimos años, la inequívoca relación con los procesos neoplásicos malignos del área anogenital, y en concreto con aquellos que asientan en cervix uterino han generado un creciente interés en el estudio de esta patología. Actualmente, las infecciones producidas por el HPV se pueden considerar como una de las más frecuentes que afectan al ser humano¹.

A diferencia de lo que ocurre en la mujer, en el varón se desconocen muchos aspectos de las características de la infección por HPV y que hacen referencia, entre otros, a los tiempos de latencia y de manifestación de la enfermedad.

En la actualidad, el diagnóstico de certeza sobre lesiones y de HPV está basado en la detección del HPV por procedimientos de biología molecular y en concreto por dos métodos, la captura híbrida y la amplificación genómica mediante la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La hibridación realizada con dos tipos de sonda múltiple (una contiene genotipos de bajo riesgo y la otra contiene los de alto riesgo) tiene una limitada sensibilidad y no permite averiguar el genotipo exacto, lo que conlleva a determinados problemas de tipo epidemiológico y social. Por el contrario, la PCR tiene una sensibilidad más elevada, ya que permite la detección de un escaso número de copias del ADN viral, y además permite el genotipado individual del HPV^{2,3}.

Los genotipos más frecuentes que se aíslan en el varón están en relación íntima con la forma clínica que presentan⁴. Cuando existen condilomas acuminados, los genotipos 6 y 11, de bajo riesgo oncogénico, son los más habituales. En cambio, en las lesiones preneoplásicas y neoplásicas se encuentran con más frecuencia los genotipos 16, 18, 31 y 33, considerados de alto riesgo oncogénico. En infecciones subclínicas y latentes se pueden encontrar genotipos de alto o bajo riesgo y no es infrecuente una coinfección simultánea. Éstas pueden tener una diferente expresividad clínica o que puedan quedar latentes; es decir, el varón puede permanecer como un mero portador sin que llegue a manifestarse la enfermedad, e incluso las partículas virales pueden llegar a desaparecer.

En un estudio realizado en Chile, en estudiantes universitarios varones, la prevalencia de la infección por HPV fue de 84%. La detección de ADN por hisopado del pene objetivó que los tipos más frecuentes eran: HPV-16 (45%), HPV-11 (19%), HPV-6 (10%) y HPV-18 (9%). Hubo infección múltiple en 54% de los pacientes⁵.

En nuestro hospital, desde diciembre de 2010, el laboratorio de Biología Molecular junto con el servicio de Urología y Andrología lleva a cabo la detección de HPV mediante PCR en hombres con lesiones sugestivas de esta infección o con parejas diagnosticadas con HPV.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente fue un estudio descriptivo de corte transversal, realizado en hombres mayores de 18 años que consultaron a nuestro servicio de Urología por HPV, ya sea por presentar o haber presentado lesiones sugestivas de HPV o por tener parejas con diagnóstico ginecológico de HPV.

En ellos se realizó penoscopia más PCR para detección de ADN-HPV mediante un test de AMPLICOR^{®6}, en el que primero se hace una reacción genérica para HPV y luego una segunda reacción para detectar HPV de alto riesgo.

Procedimiento: los pacientes deben tener abstinencia sexual mínima de 48 horas. Primero se toma la muestra para PCR con un hisopo estéril, tomándose las muestras de glande, surco balanoprepucial, prepucio, cuerpo peneano y lesiones de pubis si las hubiese. Sólo se toman muestras perianales en caso de pacientes homosexuales. Se coloca el hisopo en un tubo con medio de transporte y se envía inmediatamente a laboratorio de Biología Molecular para su procesamiento. Luego, se somete al paciente a una penoscopia, revisándose con lupa la superficie del pene antes y después de la colocación de gasas embebidas en ácido acético al 5% por 10 minutos. En caso de aparecer lesiones acetoblancas típicas de HPV, la penoscopia se informa como positiva, si no se visualizan lesiones acetoblancas el resultado es negativo, y si las lesiones acetoblancas no son típicas de HPV se informan como dudosas.

RESULTADOS

En un período de 17 meses, se recabaron datos de 75 pacientes, con un promedio de edad de 32,5 años

(rango 20–69 años). La causa de indicación de estudio fue por presentar lesiones compatible con diagnóstico clínico de HPV (32%), control por lesiones previas (sin lesión actual) 12%, y porque su pareja presentaba HPV 56%.

Los pacientes con lesiones previas habían sido tratados en aquellas lesiones con: 8% había recibido podoxin, 8% cirugía, 8% imiquimod y 5% ácido tricloroacético (ATCA) (ver **Tabla 1**).

Ninguno	53	71%
Imiquimod	6	8%
CX	6	8%
ATCA	4	5%
Podoxin	6	8%

Tabla 1. Tratamiento previo de los pacientes.

Como resultado del estudio, la penoscopia resultó ser negativa para lesiones de acetoblanca en el 59% de los pacientes, dudosa en el 13% y positiva sólo en el 28% de los pacientes.

Sin embargo, el estudio de PCR para HPV fue positivo en el 84% de los pacientes, correspondiendo 75% (n=56) a genotipo de alto riesgo y 9% (n=7) a reacción para HPV genérica. Sólo el 16% (n=12) de los pacientes fueron catalogados como no detectable (ver **Tabla 2**).

	Número de pacientes	%
No detectable	12	16%
Positivo alto riesgo	56	75%
Positivo genérico	7	9%

Tabla 2. Resultados de la reacción de PCR.

Desglosando estos resultados encontramos que del total de 44 pacientes con penoscopia negativa, 32 (72%) presentaron PCR-HPV alto riesgo positiva, 3 (7%) sólo HPV genérico y 9 (20%) no detectable. Similares resultados encontramos en aquellos pacientes con penoscopia dudosa, en el que la PCR-HPV alto riesgo fue positiva en el 60%, para HPV genérico en el 10%, y no detectable en el 30%. No hubo casos de penoscopia positivas en las que no se detectara HPV por PCR (genérico y/o alto riesgo) (ver **Tabla 3**).

Según nuestro estudio, cuando la penoscopia es positiva la sensibilidad para detectar HPV genérico es del 100%. Pero para detectar HPV de alto riesgo la sensibilidad de la penoscopia es de 36% con especificidad de 80%.

N = 75 pacientes		PCR		
		Negativa (N=12)	Positivo Genérico (N=9)	Positivo Alto riesgo (N=56)
Penoscopia	Negativa (N=44)	9	3	32
	Dudosa (N=10)	3	1	6
	Positiva (N=21)	0	3	18

Tabla 3. Resultados de exploración combinada de PCR y penoscopia.

Como tratamiento de la patología, las indicaciones fueron variadas: 36 pacientes no recibieron tratamiento y sólo fueron controlados y se sugirieron medidas de profilaxis. 20 pacientes fueron topicados localmente con ATCA, otros 11 con podoxin, y 10 recibieron tratamiento con imiquimod por 2 meses. Finalmente 2 pacientes fueron sometidos a cirugía y 6 no volvieron a control. Cabe aclarar que 10 pacientes requirieron combinar varias opciones terapéuticas para erradicar la infección sintomática.

DISCUSIÓN

Hasta pocos años atrás en nuestro país al igual que a nivel mundial, el diagnóstico de HPV se realizaba sólo a través de una penoscopia con ácido acético al 5% buscando detectar verrugas genitales.

Sin embargo, la aparición y extensión en los últimos años de los estudios moleculares, han demostrado que la infección por HPV en la población es mucho mayor de la sospechada.

Existen muy pocos estudios sobre prevalencia de la infección por HPV en hombres en nuestro país e incluso a nivel mundial. Nuestros resultados son similares a los hallados en estudios previos en Chile y en Brasil^{5,7}.

Llama la atención la alta prevalencia de HPV en la población estudiada, aunque esto se podría deber a que muchos de los hombres tenían parejas con HPV positivo o lesiones previas.

Como desventajas del trabajo, no se analizó sistemáticamente los factores de riesgo asociados de los pacientes que concurrieron a realizar el estudio. Segundo, no existe seguimiento a largo plazo de los pacientes asintomáticos con infección por HPV de alto riesgo detectada por PCR, para evaluar si desarrollaron lesiones. Tercero, no se siguió a los pacientes con HPV de alto riesgo para ver el tiempo o porcentaje en el que alguno de ellos pudiese presentar negativización

de la prueba de detección o lesiones preneoplásicas.

No se pueden obviar los aspectos psicosociales que el diagnóstico de esta infección produce en la persona afectada y en su pareja, ya que el daño emocional puede ser mayor que el físico: miedo, angustia, depresión, ansiedad, rechazo, sentimiento de culpa, alteraciones en la estabilidad de la pareja, etc., pueden gravitar de forma muy negativa sobre el enfermo.

A futuro, quedan muchas preguntas para responder sobre el HPV en los hombres: ¿Vale la pena hacer el diagnóstico de HPV siendo una enfermedad tan prevalente? ¿A qué pacientes controlar: a aquellos con HPV de bajo riesgo por su incidencia de verrugas o a los de alto riesgo por su potencial oncológico? ¿Hay algún tratamiento curativo para el paciente asintomático con PCR positiva para alto riesgo? ¿Qué hacer con la pareja del paciente con HPV de alto riesgo?

Nuestro centro considera esta patología como un problema prevalente en la práctica urológica diaria y ha comenzado una serie de investigaciones sobre la enfermedad de HPV y el hombre.

CONCLUSIÓN

Existe una importante prevalencia de HPV en la población masculina de nuestro servicio, en muchos casos asintomática y con penoscopia negativa.

Se requieren más estudios y seguimiento para evaluar la relevancia clínica de nuestros resultados y el análisis de posibles opciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 1):S1-S15.
2. Gómez García y cols. Infección por papillomavirus en el hombre. Estado actual. *Actas Urol Esp.* 2005; 29 (4):365-372.
3. Rosenblatt A, Campos Guidi HG. Human Papillomavirus: A practical Guide for urologist, Ed. Springer, 2009.
4. <http://www.cdc.gov/std/hpv/default.htm>
5. Guzmán P y cols. Prevalence of human papillomavirus genital infection among male university students. *Rev Méd Chile* 2008; 136:1381-1389.
6. <http://www.cdc.gov/std/hpv/default.htm>
7. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Jolles E, Nielson CM, Baggio ML, Silva R, Quiterio M. The human papillomavirus infection in men study: Human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17:2036-2043.