

Anexo al Tema 24.- VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Contenido

- 1 Introducción
- 2 Taxonomía del HPV
- 3 Biología del HPV
- 4 Clasificación
- 5 Epidemiología y transmisión
- 6 Patología
- 7 Manifestaciones clínicas
- 8 Referencias

Introducción

El virus del papiloma humano (HPV) tiene importancia por ser una de las infecciones más frecuentes a nivel mundial. Es capaz de provocar infecciones líticas (la replicación viral destruye la célula diana) como por ejemplo el papiloma plano, verrugas y algunos serotipos. También produce infecciones crónicas, latentes y transformadoras como las asociadas al cáncer. En el mercado actualmente hay dos vacunas contra el virus del papiloma humano: *Gardasil* y *Cervarix*. *Gardasil* es una vacuna muy efectiva en la prevención de infecciones persistentes por los tipos 16 y 18, dos VPH de alto riesgo y por los tipos 6 y 11, mientras que el *Cervarix* sólo se utiliza contra los subtipos 16 y 18. No existe antiviral específico y todas las modalidades terapéuticas tienen alto índice de recidivas y muy probablemente no se erradica. Lo mejor es la prevención. El Centro para el control y prevención de enfermedades, afirma que "*Aunque no se conoce exactamente el efecto de los preservativos en la prevención de la infección por VPH, el uso de preservativo se ha asociado con una tasa más baja de cáncer de cérvix, enfermedad en directa relación con el HPV.*" También hay que tener en cuenta unos mejores hábitos higiénicos y controles citológicos semestrales o anuales dependiendo de los factores de riesgo.

Taxonomía del HPV

- Se considera un ADN virus (porque actúa sobre el ADN de las células).
- Familia *Papillomaviridae*, (grupo de virus que infecta varios animales desde pájaros hasta mamíferos, incluyendo al hombre).
- Género alfa-papilomavirus (gran importancia clínica, ya que agrupa a los VPHs que están asociados con lesiones mucosas genitales y no genitales) y Beta, Gamma y Mu papilomavirus (agrupan a los VPHs asociados a lesiones cutáneas benignas o malignas).

Biología del HPV

- Morfología: Se trata de un virus pequeño, no encapsulado, con cápside icosaédrica y un diámetro de 50 ? 55 nm. El genoma ADN es circular bicatenario, suele contener entre ocho y diez genes, en función del tipo de VPH, que se dividen en precoces y tardíos, según sus funciones. Codifica 7 u 8 genes precoces (E del inglés early) de E1 a E8 y dos genes tardíos o estructurales (L del inglés late) L1 y L2. Más arriba se ve una región reguladora (URR) que contiene las secuencias del control de la transcripción, la secuencia

Virus_del_Papiloma_Humano

terminal N compartido de las proteínas precoces, y el origen de la replicación. Todos los genes están localizados en una cadena.

- **Replicación:** Depende de la maquinaria de la célula hospedadora, lo que convierte a los virus en patógenos intracelulares obligados. Tiene los mismos pasos en la diferenciación del epitelio de la piel que el de la mucosa. Accede a las células basales por rotura de la piel, penetra en la célula a través de endocitosis y una vez dentro la cápside se abre y libera los ácidos nucleicos del virus. Estimula el crecimiento celular y facilita la replicación del genoma viral utilizando la ADN-polimerasa de la célula hospedadora. La expresión de los genes virales guarda relación con la expresión de queratinas específicas.
- **Localización:** Presenta tropismo por las células epiteliales y se encuentran en la mucosa normal, probablemente en estado latente y en muchas lesiones benignas, premalignas y malignas.

Clasificación

Podemos distinguir entre:

1. **Subtipos de alto riesgo?** son relacionados con lesiones hiperplásicas, displásicas y neoplásicas. (Pueden conducir al desarrollo de cáncer cervical u otros cánceres genitales/anales, y algunas formas de VPH, particularmente el tipo 16, se han encontrado asociadas a una forma de cáncer de la garganta). A esta categoría pertenecen los subtipos: **VPH16** y **VPH18** (causan la mayoría (el 70 por ciento) de los cánceres cervicales), **VPH31**, **VPH33** y **VPH45**.
2. **Subtipos de bajo riesgo ?** son aquellos cuyo riesgo de provocar cáncer es bajo: **VPH6** y **VPH11** (causan prácticamente todas (el 90 por ciento) las verrugas genitales).

Epidemiología y transmisión

El virus del papiloma humano se puede transmitir a través de:

- Contacto sexual (en el carcinoma cervical) es la forma de transmisión más frecuente, entre 30 ? 40 VPH se transmiten de esta forma.
- Fomites (superficies, muebles, suelos de baños, toallas, etc.) ya que la cápside del virus es resistente a la inactivación.
- Contacto directo a través de pequeñas roturas de la piel o mucosa.
- De manera vertical, cuando el feto pasa por el canal del parto infectado (produciendo en los niños papilomatosis respiratoria).
- Al aplastar una verruga (hábito de la infancia)

Las infecciones por HPV ocurren a nivel mundial. No hay países, razas, edades o sexos que no estén atacados. Se estima que el 50% de las personas activas sexualmente consiguen por lo menos un tipo de infección por VPH. La enfermedad más común es el carcinoma cervical que representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. El condiloma acuminado se presenta con mayor frecuencia en los órganos genitales aunque también son frecuentes en las lesiones orales. La edad más frecuente en que se presentan los condilomas genitales es entre los 16 y 25 años, con predominio en mujeres blancas en relación con negras de 2:1; en hombres no hay diferencias. Es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos. Las verrugas vulgares se encuentran hasta en un 25% de algunos grupos, siendo más frecuente en niños pequeños. El papiloma plano se dan sobre todo en adolescentes y en adultos jóvenes, también es bastante frecuente.

Patología

Los papiloma virus infectan y se replican en el epitelio escamoso de la piel (verrugas) y membranas mucosas (papiloma genital, oral y conjuntival) donde induce la proliferación epitelial. El aspecto microscópico e histológico de las lesiones depende mucho de la localización, del tejido al que afecta y del tipo de virus, el cual es muy específico de cada tejido.

La replicación como hemos mencionado en la biología se inicia con la infección de las células basales y se disemina con la descamación de los queratinocitos. Los coilocitos son característicos de la infección por el papiloma virus y son queratinocitos dilatados con núcleos picnóticos.

El periodo de incubación de la enfermedad del papiloma virus puede ser entre 3 o 4 meses. La infección viral suele permanecer local y generalmente cura de forma espontánea, pero puede recurrir.

El potencial oncógeno del PVH se ha encontrado en tumores benignos con ADN viral en epitomas pero también se ha encontrado en tumores malignos en las que el ADN del PVH está integrado de forma generalizada. La integración provoca que los genes E1 y E2 se inactiven, impidiendo así la replicación vírica sin impedir la expresión de los genes E6 y E7. Las proteínas E6 y E7 del PVH16 y 18 se han identificado como oncógenos, porque se unen e inactivan las proteínas supresoras del crecimiento celular (supresores de tumores) p53 el producto genético retinoblastoma (p105RB). El E6 se une al p53 a través de la proteína E6AP y promueve su degradación por ubiquitinación y lo inactiva, activando la subunidad hTERT de la telomerasa. El E7 se une e inactiva el p105RB provocando la degradación de las proteínas PDZ y disminuyendo la actividad de la proteína BAK. Sin estos frenos de crecimiento celular, la célula es muy sensible a las mutaciones, aberraciones cromosómicas o a la acción de un cofactor, dando lugar a cáncer.

Hay que destacar la importancia de la inmunidad del hospedador (aunque no se conoce por completo su intervención, se ha observado que los individuos inmunodeprimidos presentan recurrencias y cuartos más graves cuando padecen infecciones por papiloma virus).

Manifestaciones clínicas

- **Papiloma plano:** es una neoplasia benigna muy frecuente de la mucosa oral. Suele ser causada por PVH6 y PVH11. Aparece en personas de todas las edades. Se puede extender a la faringe, tráquea y bronquios que en los niños puede obstruir las vías respiratorias. La incidencia es alta en el paladar blando, úvula y pilares faríngeos. Macroscópicamente se detectan coilocitos en el epitelio y macroscópicamente suele tener aspecto áspero y papilar.
- **Verruga vulgar:** es una proliferación benigna y autolimitada de la piel. En estas lesiones suelen estar presentes los subtipos PVH2 y PVH6. Se encuentran comúnmente en las manos y dedos de los niños pero se puede propagar a los labios, el paladar duro y encías. Suelen tener aspecto de pápulas hiperqueratósicas, exofíticas de color carne o pardo con dimensiones entre 2-5mm de diámetro.
- **Condiloma acuminado:** (verruga genital). Son pápulas solitarias o múltiples de color rosado con una superficie en empedrado. Es causada por los subtipos PVH6 y PVH11. En los varones la localización más frecuente del condiloma es el cuerpo del pene y en mujeres en la parte posterior del introito y luego se extiende a la vagina y cuello uterino. En la boca se suele adquirir a través del contacto sexual urogenital y aparece sobre los labios, suelo de la boca, superficie ventral y lateral de la lengua y paladar blando.
- **Carcinoma del cuello uterino.** Lesiones causadas por los subtipos PVH16 y PVH 18 se considera una enfermedad común de transmisión sexual que como en las condilomas acuminados pueden ser prevenidos con los métodos anticonceptivos de barrera. Se utiliza el frotis de Papanicolau para su diagnóstico y en un 5 % aparecen los cambios citológicos ? los coilocitos.

- **Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck)**. Son lesiones múltiples sésiles y papilares de color rosa o blanco. Suele aparecer normalmente en niños. Causados por PVH13 y PVH32. Se suelen ver en poblaciones menos desarrolladas (indios nativos de América del Norte, Centroamérica y Brasil).

Referencias

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> Visitada 24 de Nov. de 2008
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?name=Viruses> Visitada 24 de Nov. de 2008
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Tree&id=151340&lvl=3&lin=f&keep=1&sl> Visitada 26 de Nov. de 2008
4. Patología oral y maxilofacial contemporánea. J. Philip Sapp. Ed. Elsevier. 2º edición. 2004. pp 223-226
5. Reichman R.C. Infecciones por Virus del Papiloma Humano. En Principios de Medicina Interna. Ed. Harrison. Editorial McGraw Hill. 16ª Edición, 2005. pp. 1174-1176