

Estudio de las uretritis masculinas mediante la tinción de Papanicolaou

J. Mazuecos Blanca, J. Aznar Martín*, F. J. Torres Olivera**, A. Rodríguez Pichardo, E. J. Perea Pérez* y F. Camacho Martínez

Departamentos de Dermatología, *Microbiología y **Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Hemos investigado los patógenos sexuales, los tipos celulares y las alteraciones morfológicas de las células epiteliales uretrales mediante la tinción de Papanicolaou en 110 varones heterosexuales. Se incluyeron 75 pacientes con uretritis: 17 (22,6 %) con uretritis gonocócica (UG) y 58 (77,3 %) con uretritis no gonocócica (UNG). El grupo control lo formaron 35 varones sin síntomas ni signos de uretritis.

En los pacientes con uretritis se observó un aumento de la disociación celular epitelial. Los cambios inflamatorios inespecíficos fueron estadísticamente más frecuentes en las uretritis que en los controles, siendo más intensos en la UG (65 %) que en la UNG (15,5 %). En las infecciones por *C. trachomatis* la atipia nuclear fue un hallazgo frecuente (43,5 %). El moco se relacionó con la presencia de uretritis, aunque no se encontraron diferencias con respecto a su etiología.

No se observaron neutrófilos en el exudado de tres pacientes (5 %) con UNG. Hubo una presencia estadísticamente significativa de linfocitos en los pacientes con uretritis, sobre todo en la UG (45 %), donde fueron más frecuentes que en la UNG (15,5 %). Los hematies también fueron significativamente más frecuentes en las uretritis, con una mayor proporción en la UG (94 %) que en la UNG (64 %). Las células plasmáticas, los eosinófilos y los histiocitos sólo se visualizaron en pocos pacientes con uretritis. La tinción de Papanicolaou presentó una sensibilidad del 47 % y una especificidad del 90 % en la infección por *C. trachomatis*.

PALABRAS CLAVE: tinción de Papanicolaou, uretritis masculina.

Study of male urethritis with the Papanicolaou smear

Sexual pathogens, cell types and morphologic alterations of urethral epithelial cells were investigated by means of the Papanicolaou smear in 110 heterosexual men. Seventy-five patients with urethritis were included: 17 (22.6 %) with gonococcal urethritis (GU) and 58 (77.3 %) with non-gonococcal urethritis (NGU). Thirty-five males without symptoms or signs of urethritis comprised the control group.

An increase in epithelial cell dissociation was observed in patients with urethritis. Non-specific inflammatory changes were statistically more common in patients with urethritis than in controls, and more severe in GU (65 %) than in NGU (15.5 %). Nuclear atypia was a common finding (43.5 %) in infections due to *C. trachomatis*. Mucus was associated with the presence of urethritis although no differences regarding etiology were found.

No polymorphonuclear neutrophils were observed in the exudate of three patients (5 %) with NGU. There was a statistically significant presence of lymphocytes in patients with urethritis, particularly in GU (45 %), more frequent than in NGU (15.5 %). Erythrocytes were also significantly more frequent in urethritis, with a greater proportion in GU (94 %) than in NGU (64 %). Plasma cells, eosinophils, and histiocytes were only observed in a few patients with urethritis. The Papanicolaou smear had a sensitivity of 47 % and a specificity of 90 % in *Chlamydia trachomatis* infections.

KEY WORDS: Papanicolaou smear, male urethritis.

(Rev Clin Esp 2001; 201:568-571)

Introducción

Para diagnosticar las uretritis masculinas habitualmente se tiñen los exudados uretrales con la tinción de

Gram, observándose los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) y los diplococos gramnegativos intracelulares, sugestivos de infección por *Neisseria gonorrhoeae*^{1,2}. La visualización de 4 o más PMN con el objetivo de inmersión (1.000) permite obtener el mejor criterio diagnóstico de uretritis³⁻⁵.

La tinción de Papanicolaou, que es muy utilizada en las enfermedades ginecológicas⁶⁻⁸, no debería ser empleada, de forma exclusiva, en el diagnóstico de las enfermedades de transmisión sexual femeninas debido a su baja sensibilidad^{9,10}.

Correspondencia: F. Camacho.
Departamento de Dermatología.
Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avenida Dr. Fedriani, s/n.
41009 Sevilla.
Correo electrónico: camachodp@medynet.com
Aceptado para su publicación el 26 de diciembre de 2000.

Hay muy pocas publicaciones sobre la información que aporta la tinción de Papanicolaou de los exudados uretrales masculinos. Shahmanesh¹¹ estudió las diferentes células inflamatorias, macrófagos, linfocitos y polimorfonucleares, de los exudados uretrales de 13 pacientes con uretritis no gonocócica (UNG) mediante el método de Papanicolaou, demostrando que las células predominantes en todos los pacientes eran los polimorfonucleares. Saxena y Ferozi¹² evaluaron la utilidad de la tinción de Papanicolaou para detectar patógenos sexuales en 24 hombres con uretritis, siendo especialmente útil para el virus *herpes simplex* y *T. vaginalis*. Concluyeron que añadiendo la tinción de Papanicolaou a las pruebas diagnósticas de las uretritis era posible aumentar la tasa de diagnósticos etiológicos.

En este estudio nos propusimos investigar los patógenos sexuales, así como los tipos celulares y las alteraciones morfológicas de las células epiteliales uretrales mediante la tinción de Papanicolaou en varones con y sin uretritis.

Material y método

Se estudiaron 110 pacientes varones heterosexuales que consultaron por primera vez en la Clínica de Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) de la Facultad de Medicina de Sevilla. Se excluyeron los sujetos que habían ingerido antibióticos durante las cuatro semanas previas a la consulta. Se instruyó a todos los pacientes para que no orinaran durante al menos cuatro horas antes de tomarles las muestras uretrales.

Se incluyó en el grupo de uretritis a 75 pacientes con secreción uretral y/o disuria. El diagnóstico de uretritis se estableció mediante la presencia de una media de 4 o más PMN en cinco campos del microscopio de inmersión (1.000) de los exudados uretrales teñidos con el método de Gram. Se diagnosticó uretritis gonocócica (UG) con el aislamiento de *N. gonorrhoeae*, y cuando no se demostró se realizó un diagnóstico de UNG.

El grupo control lo formaron 35 hombres sin signos ni síntomas de uretritis. Estos varones presentaron menos de 4 PMN (1.000) en la tinción de Gram del exudado uretral y un cultivo uretral negativo para *N. gonorrhoeae*. Su edad media y frecuencia de relaciones sexuales fueron similares a las del grupo con uretritis.

A todos los pacientes se les realizaron tomas de muestras mediante cuatro torundas endouretrales. La primera se utilizó para las tinciones de Gram y de Papanicolaou y después fue inoculada en los medios de cultivo Agar Thayer-Martin, Agar Chocolate suplementado con isovitalax al 1% y Agar HBT (*human blood tween*). Todas las placas fueron incubadas durante 24-48 horas en atmósfera de CO₂ al 5%. La segunda torunda se introdujo en el medio de transporte sucrosa-2 fosfato para el cultivo de *Chlamydia trachomatis*, que se realizó en células McCoy tratadas con cicloheximida. La tercera torunda se usó para el aislamiento de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en medios agar A7 y caldo de urea U9. Después esta tercera torunda se inoculó en medio Diamond para el aislamiento de *Trichomonas vaginalis*. La cuarta torunda se introdujo en un medio de transporte para virus y fue después inoculada en cultivo de células Vero, observándose los cambios citopáticos producidos por virus *herpes simplex*.

Con la tinción de Papanicolaou se evaluaron una serie de parámetros morfológicos (disociación celular, atipia nuclear,

cariorrexis y cambios inflamatorios celulares de carácter inespecífico), la presencia de moco, los tipos celulares (neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, histiocitos y hematíes) y los cambios citológicos sugestivos de infección por diversos patógenos sexuales (neiserias, clamidias, tricomonas, gardnerellas, levaduras y virus herpes).

Método estadístico

Se utilizó la prueba de la Chi cuadrado para comparar las diferencias entre los grupos. Cuando se encontró una diferencia significativa, los residuos ajustados fueron calculados en orden a detectar las categorías responsables del valor significativo de la Chi cuadrado. Cuando se compararon los residuos ajustados se consideró un valor nominal de 0,05 como significativo¹³.

Resultados

Se estudiaron 75 varones con uretritis: 17 con UG (22,6%) y 58 con UNG (77,3%). En el grupo de UNG, *Chlamydia trachomatis* se aisló en 16 pacientes (27,5%), *Ureaplasma urealyticum* en 18 (31%) y *Trichomonas vaginalis* en 2 (3,4%). *Mycoplasma hominis* se aisló en 3 pacientes con uretritis (4%), 2 con UG (11,7%) y 1 con UNG (2%), y *Gardnerella vaginalis* en 3 pacientes con UNG (5%). Entre los 35 varones del grupo control, solamente se aisló *C. trachomatis* en 1 (3%), *U. urealyticum* en 5 (14%) y *M. hominis* en otro (3%).

Los resultados obtenidos con la tinción de Papanicolaou de los exudados uretrales se resumen en las tablas 1 y 2.

La disociación celular epitelial se aumentó en los pacientes con uretritis, siendo mucho más intensa en la UG que en la UNG. La atipia nuclear fue un hallazgo frecuente en las uretritis por *C. trachomatis* (43,7%); en los otros grupos sólo fue una observación ocasional. La cariorrexis ha estado presente en pequeños porcentajes en todos los grupos de sujetos. Los cambios inflamatorios epiteliales de carácter inespecífico fueron más frecuentes en los pacientes con uretritis que en el grupo control, siendo más intensos en la UG (65%) que en la UNG (15,5%). El moco se relacionó con la presencia de uretritis ($p < 0,05$), no encontrándose diferencia respecto a sus etiologías.

Aunque se observaron pequeñas cantidades de neutrófilos en el 11% de los individuos sanos, su hallazgo fue altamente predictivo de uretritis ($p < 0,0001$). Solamente en 3 pacientes (5%) con UNG no se visualizaron neutrófilos en su exudado uretral. En la UG se encontró mayor presencia de neutrófilos que en la UNG.

La presencia de linfocitos fue estadísticamente significativa en los pacientes con uretritis, especialmente en la UG (45%), donde fueron más frecuentes que en la UNG (15,5%). Las células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos sólo se encontraron en escasos porcentajes de pacientes con uretritis. Los hematíes fueron significativamente más frecuentes en pacientes con uretritis que en los controles ($p < 0,005$), siendo

TABLA 1
Parámetros citológicos investigados en las extensiones uretrales con la tinción de Papanicolaou

	Controles ^a	Uretritis ^b	UG ^c	UNG ^d	Valor p
Disociación celular	29 (83)	75 (100)	17 (100)	58 (100)	
Escasa	24 (68,5)	10 (13)	0	10 (17)	<0,0001 ^{ab,ac} , <0,0005 ^{a,d}
Moderada	4 (11)	31 (41)	5 (29)	26 (45)	
Intensa	1 (3)	34 (45)	12 (71)	22 (38)	
Atipia nuclear	4 (11)	17 (23)	3 (8)	14 (24)	<0,005 ^{ab,ad} , <0,0001 ^{a,c}
Leve	4 (11)	11 (15)	3 (8)	8 (14)	
Moderada	0	5 (7)	0	5 (9)	
Intensa	0	1 (1,5)	0	1 (2)	
Cariorexis	2 (6)	10 (13)	2 (12)	8 (14)	
Escasa	2 (6)	9 (12)	1 (6)	8 (14)	
Moderada	0	1 (1,5)	1 (6)	0	
Abundante	0	0	0	0	
Cambios inflamatorios	12 (34)	73 (97)	17 (100)	56 (96,5)	
Escasos	10 (28,5)	23 (31)	12 (12)	21 (36)	
Moderados	2 (6)	30 (40)	4 (23)	26 (45)	<0,005 ^{ab,ad} , <0,0001 ^{a,c} , <0,05 ^{ad}
Intensos	0	20 (27)	11 (65)	9 (15,5)	
Moco	29 (83)	74 (98)	17 (100)	57 (98)	
Escaso	17 (48,5)	16 (21)	2 (12)	14 (24)	<0,05 ^{ab,ad} , <0,01 ^{a,c}
Moderado	12 (34)	54 (72)	14 (82)	40 (69)	
Abundante	0	4 (5)	1 (6)	3 (5)	
Neutrófilos	4 (11)	72 (96)	17 (100)	55 (95)	<0,0001 ^{ab,ac,ad}
Escasos	4 (11)	23 (31)	0	23 (40)	
Moderados	0	18 (24)	1 (6)	17 (29)	
Abundantes	0	31 (41)	16 (94)	15 (26)	<0,0005 ^{ac} , <0,005 ^{ab,ad}
Linfocitos	2 (6)	17 (23)	8 (47)	9 (15,5)	
Células plasmáticas	0	1 (1,5)	0	1 (2)	
Eosinófilos	0	4 (5)	2 (12)	2 (3,5)	
Histiocitos	0	3 (4)	2 (12)	1 (2)	
Hematies	6 (17)	53 (71)	16 (94)	37 (64)	<0,001 ^{ac} , <0,005 ^{ab,ad}
Número de pacientes	35	75	17	58	

(): %; UG: uretritis gonocócica, UNG: uretritis no gonocócica.

más evidentes en la UG (94%) que en la UNG (64%). Los diplococos intra y extracelulares se visualizaron en 15 de las 17 UG, mostrando, respecto al cultivo, una sensibilidad del 88% y una especificidad del 100%. Con la tinción de Gram se observaron diplococos gramnegativos intracelulares en todas las UG. Considerando los signos morfológicos (cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos), se diagnosticó infección por *C. trachomatis* en el 8,5% de los controles y en el 19% de los pacientes. La infección por este microorganismo ha mostrado, respecto al cultivo celular, una sensibilidad del 47% y una especificidad del

90%, determinándose en el 22,4% de los pacientes con UNG y en el 44% de las UNG positivas para *Chlamydia*.

Se identificaron tricomonas en los 2 pacientes con uretritis tricomoniasis y levaduras en 1 paciente con UNG. La presencia de cocos se detectó en el 26% de los controles y en el 31% de los pacientes con uretritis, siendo más frecuentes en la UNG (38%) que en la UG (6%). Se observaron bacilos únicamente en las extensiones del 7% de las UNG.

Discusión

En este estudio de exudados masculinos teñidos con el método de Papanicolaou hemos comprobado que hay unos hallazgos morfológicos que permanecen inalterables en presencia o ausencia de uretritis, como la cariorexis, y otros que son más frecuentes o más intensos en las uretritis, como disociación celular epitelial, atipia nuclear, cambios inflamatorios celulares inespecíficos y presencia de moco, neutrófilos, linfocitos y hematies. A su vez, dependiendo de la intensidad del proceso inflamatorio, hay algunos parámetros citológicos que se hacen más evidentes, como la disociación celular, los cambios inflamatorios y la visualización de neutrófilos, linfocitos y hematies, siendo todos más frecuentes en las UG que en las UNG. Y dependiendo del agente causal, también hubo algunos hallazgos llamativos como la atipia nuclear en las infecciones por *C. trachomatis*.

TABLA 2
Microorganismos diagnosticados en los exudados uretrales mediante la tinción de Papanicolaou

	Control	Uretritis	UG	UNG
Neiserias	0	15 (20)	15 (88)	0
Clamidas	3 (8,5)	14 (19)	1 (6)	13 (22)
Tricomonas	0	2 (3)	0	2 (3,5)
Gardnerella	0	0	0	0
Virus herpes	0	0	0	0
Levaduras	0	1 (1,5)	0	1 (2)
Cocos	9 (26)	23 (31)	1 (6)	22 (58)
Bacilos	0	4 (5)	0	4 (7)
Número de pacientes	35	75	17	38

(): %, UG: uretritis gonocócica, UNG: uretritis no gonocócica.

Por tanto, podría establecerse un patrón morfológico de la UG que estaría representado por gran disociación celular, intensos cambios inflamatorios, abundantes neutrófilos e importante presencia de hematíes y linfocitos, aparte de escasa atipia nuclear y cariorrexis, moderada cantidad de moco y algunos eosinófilos e histiocitos; sin embargo, en la UNG todos los hallazgos morfológicos son más moderados, pues aunque hay bastante disociación celular y cambios inflamatorios, se comprueba escasa o moderada cantidad de neutrófilos con pocos linfocitos y hematíes, junto con mínimas atipia nuclear y cariorrexis, mediana cantidad de moco y escasa presencia de eosinófilos, histiocitos y células plasmáticas. Entre las etiologías de la UNG, únicamente ha sido característica la atipia nuclear, de escasa o mediana intensidad, en las infecciones por *C. trachomatis*; no obstante, debido a la baja sensibilidad y especificidad de este método tincional en las infecciones por *C. trachomatis*, pensamos que, al igual que en las cervicitis^{14,15}, no tiene una confianza aceptable para su diagnóstico y no debe ser recomendado.

Coincidimos con Saxena y Feriozi¹² en que esta tinción es muy útil para identificar tricomonas ya que los protozoos presentes en los dos pacientes con UNG se detectaron fácilmente.

La observación de hematíes en los exudados del estudio se ha relacionado con la intensidad de la inflamación uretral, habiéndose demostrado en mayor porcentaje en las UG que en las UNG. De todas formas, la presencia esporádica en los controles sugiere que su visualización puede estar facilitada por el traumatismo de las tomas de muestras endouretrales.

Las células plasmáticas, los histiocitos y los eosinófilos sólo aparecieron en escasos porcentajes de enfermos, sin significación estadística, y, por tanto, carecerían de valor en el estudio etiológico de las uretritis; no obstante, Shahmanesh observó que los pacientes con un primer episodio de UNG tenían mayor cantidad de macrófagos que aquellos con episodios recidivantes, independientemente de que se aislara o no *C. trachomatis*¹¹.

Los neutrófilos son marcadores de uretritis. Se ha estudiado la actividad quimiotáctica de los neutrófilos de los exudados uretrales¹⁶ y las subpoblaciones de linfocitos T^{17,18} en pacientes con uretritis, sugiriéndose que, al menos en algunos casos de UNG, las uretritis pueden ser consecuencia de un estado inflamatorio no infeccioso en la uretra. Se ha demostrado que la uretra humana es un tejido inmunocompetente que posee todos los elementos para las respuestas inmu-

nes humoral y celular y que esta región tiene un papel dominante en la protección del tracto urogenital masculino sobre las infecciones ascendentes¹⁹.

Igual que otros autores¹⁶, hemos observado que los linfocitos se encuentran más frecuentemente en las UG que en las UNG; teniendo en cuenta que la UG tiene un período de incubación más corto y unas manifestaciones clínicas más intensas, desconocemos el significado de esa mayor presencia de linfocitos, que se relacionaría mejor con la presentación clínica menos llamativa de la UNG.

BIBLIOGRAFÍA

- Swartz SL, Kraus SJ, Hesrman KL, Stargel MD, Brown WJ, Allen SD. Diagnosis and etiology of nongonococcal urethritis. *J Infect Dis* 1978; 138:445-454.
- Hernández Aguado I, Álvarez-Dardet C, Rodríguez Pichardo A, De Miguel C, Dwyer R, Camacho F, Perea EJ. Etiología, clínica y características diferenciales de las uretritis no gonocócicas. *Med Clin (Barc)* 1984; 83: 829-831.
- Bowie WR. Comparison of gram-stain and first-voided urine sediment in the diagnosis of urethritis. *Sex Trans Dis* 1978; 5:39-42.
- Arya OP, Mallinson H, Andrews BE, Sillis M. Diagnosis of urethritis: Role of polymorphonuclear leukocyte counts in gram-stained urethral smears. *Sex Trans Dis* 1984; 11:10-17.
- Terry PM, Holland S, Olden D, O'Connell S. Diagnosing non-gonococcal urethritis: the Gram-stained urethral smear in perspective. *Int J STD AIDS* 1991; 2: 272-275.
- Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML. The validity of pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer* 1985; 56:2.256-2.263.
- Lyon DS, Kaminski DF, Wheelock JB. Significance of a positive Papanicolaou smear in a well screened population. *South Med J* 1989; 82:190-192.
- Bowman JA, Redman S, Reid AL, Sanson-Fisher RW. General practitioners and the provision of Papanicolaou smear-tests: current practice, knowledge and attitudes. *Med J Aust* 1990; 152:178-183.
- Roongpisuthipong A, Grimes DA, Hadgu A. Is the Papanicolaou smear useful for diagnosing sexually transmitted diseases? *Obstet Gynecol* 1987; 69:820-824.
- Petersen CS, Carl L, Alnor D, Thomsen U, Thomsen HK. Ignored trichomonal infestation diagnosed by Papanicolaou smear. *Genitourin Med* 1995; 71:257-258.
- Shahmanesh M. Characteristics of inflammatory cells in urethral smears from men with non-gonococcal urethritis. *Genitourin Med* 1989; 65:12-21.
- Saxena SB, Feriozi D. An evaluation of urethral smear by Papanicolaou stain in men with urethritis. *J Adolesc Health Care* 1988; 9:76-81.
- Everitt BS. The analysis of contingency tables. London: Chapman and Hall Ed, 1977.
- Clark RB, Schneider V, Gentile FG, Pechan B, Dalton HP. Cervical chlamydial infections: diagnostic accuracy of the Papanicolaou smear. *South Med J* 1985; 78:1.301-1.303.
- Forster GE, Cooley I, Munday PE, et al. Investigation into the value of Papanicolaou stained cervical smears for the diagnosis of chlamydial cervical infection. *J Clin Pathol* 1985; 38:399-402.
- Lomas DA, Natin D, Stockely RA, Shahmanesh M. Chemotactic activity of urethral secretions in men with urethritis and the effect of treatment. *J Infect Dis* 1993; 167:233-236.
- Shahmanesh M, Pandit PG, Round R. Urethral lymphocyte isolation in non-gonococcal urethritis. *Genitourin Med* 1996; 72:362-364.
- Brunst M, Shahmanesh M, Sukthankar A, Pearce JH, Gaston JSH. Isolation and characterisation of T lymphocytes from the urethra of patients with acute urethritis. *Sex Transm Inf* 1998; 74:279-283.
- Pudney J, Anderson DJ. Immunobiology of the human penile urethra. *Am J Pathol* 1995; 147:155-165.