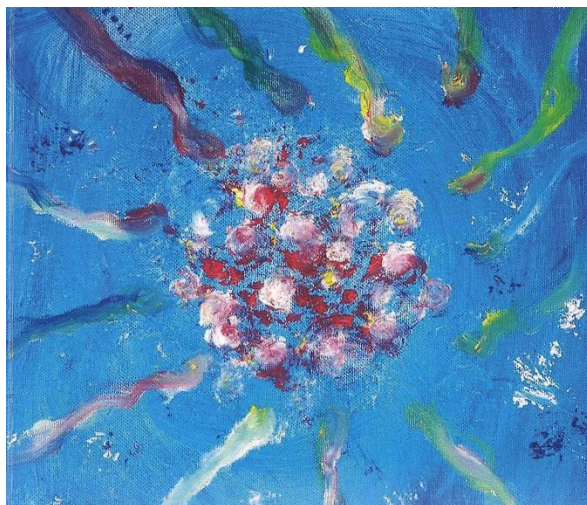


HUMAN PAPILOMA VIRUS

= H.P.V. =

dal SINGOLO alla COPPIA



a cura di

Prof. Carlo Foresta

Prof. Andrea Garolla

Dott. Belardino Tassi

HUMAN PAPILLOMA VIRUS – HPV

L'infezione da papilloma virus umano (Human papilloma virus, HPV) è causa ben nota di cancro della cervice uterina e di altri tumori anogenitali (ano, vulva, vagina e pene) e di tumori della regione testa-collo. L'HPV è un patogeno diffuso, di cui si conoscono più di 200 genotipi di HPV (di questi, 85 ben caratterizzati), e che può infettare la cute o gli epiteli delle mucose.

TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE VIRALE

Si tratta di un virus facilmente trasmissibile attraverso il contatto, in particolare quello sessuale, ma la trasmissione può essere anche verticale da madre-figlio al momento della nascita ed in questo caso l'HPV può essere causa di papillomatosi respiratoria ricorrente. Inoltre, è stato riportato che in una più ridotta percentuale di casi, il virus può essere trasmesso anche attraverso il contatto manuale, con superfici infette in ambienti molto affollati e non adeguatamente igienizzati oppure utilizzo di asciugamani e indumenti intimi infetti. L'infezione che si instaura nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente, ma a seconda dei ceppi infettanti può portare a verruche cutanee a carico di ogni parte del corpo oppure a condilomi a carico delle mucose urogenitali, oculari e del cavo orale. In una piccola percentuale di soggetti l'infezione diviene però persistente e questo costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo delle lesioni precancerose e del cancro. A tal proposito, si distinguono HPV a basso rischio "Low-Risk" a medio "Medium Risk" e ad alto rischio "High-Risk" in base al loro potenziale di trasformazione oncogena.

Ad oggi, non è stato ancora determinato il tempo di sopravvivenza del virus al di fuori dell'organismo, anche se si ritiene che questo sia relativamente lungo. Non è possibile stabilire il momento del contagio poiché la latenza dell'infezione è molto variabile e l'incubazione può oscillare tra 1 e 6 mesi. Una volta venuti a contatto con il Virus, il Sistema Immunitario dell'ospite attiva meccanismi di difesa che possono tradursi in completa guarigione oppure nello sviluppo di condilomi o di lesioni precancerose che successivamente possono evolvere in patologia tumorale.

In assenza di condizioni che favoriscono la persistenza del virus, la

maggior parte delle infezioni da H.P.V. viene eliminata dall'organismo in circa 9 mesi dopo l'infezione iniziale. Solitamente nel maschio il tempo di risoluzione della malattia è più prolungato che nella donna. Una infezione da HPV persistente aumenta il rischio relativo di sviluppare una lesione di alto grado. La latenza e la durata dell'incubazione sono spesso molto lunghe e rendono quasi impossibile poter risalire al momento dell'infezione.

I DIVERSI CEPPI DI HPV

In base alla loro diversa capacità di indurre lesioni neoplastiche, i vari ceppi di HPV sono stati classificati in 3 differenti categorie:

- 1) Basso Rischio: ceppi 6-11-42-43-44 Spesso associati a forme condilomatose o a lesioni di basso grado nella donna (LSIL o CIN 2/3).
- 2) Alto Rischio: Ceppi 16-18-31-33-35-39-45-51-56-58-59-68-73-82. Spesso associati a lesioni di alto grado (HSIL o CIN 2/3) e Carcinomi della Cervice, Vulva, Ano e Pene.
- 3) Rischio Intermedio: Ceppi 26-53-66. Talvolta associati a lesioni di alto grado ma raramente a carcinomi invasivi.

DIAGNOSI DELLE LESIONI

I condilomi genitali si presentano isolati o a grappolo, singoli o multipli, rosei o pigmentati e la maggior parte di questi si possono rilevare anche ad occhio nudo. Le lesioni condilomatose possono essere:

- Lesioni esofitiche (rilevate): condilomi floridi o micropapillari
- Lesioni piane: Condilomi piatti ed aree biancastre. Queste lesioni sono spesso asintomatiche, raramente sono associate a prurito.

Attraverso strumenti dotati di lenti ingranditrici, i colposcopi, è possibile eseguire in entrambi i sessi, indagini diagnostiche (colposcopia, genitoscopia, penoscopia, anoscopia) con l'intento di chiarire la presenza e la natura di lesioni a carico dell'utero, dei genitali esterni, del pene e dell'ano. Il colposcopio permette inoltre di individuare la presenza di piccoli condilomi a carico della regione pubica, dello scroto e del perineo. Per meglio evidenziare eventuali lesioni si possono utilizzare l'acido acetico o la soluzione di Lugol che distinguono croma-

ticamente le lesioni da HPV. Clinicamente le infezioni da HPV possono essere distinte in:

- a) *Latenti*: forme evidenziabili unicamente con l'HPV-DNA test;
- b) *Subcliniche*: forme rilevabili con la colposcopia e citologia (Pap-test per la donna ed esame istologico per l'uomo);
- c) *Cliniche*: forme rilevabili ad occhio nudo.

HPV TEST

La persistenza del virus allo stato latente spiega le recidive delle manifestazioni cliniche e la fluttuazione nel tempo della presenza di **HPV DNA** nei tessuti. La latenza del virus è responsabile della ricomparsa della malattia dopo trattamento e rende spesso impossibile la differenziazione tra persistenza e reinfezione. Il contagio può avvenire pertanto anche nella forma di infezione latente. In questi casi, la diagnosi di infezione avviene esclusivamente attraverso indagini di biologia molecolare eseguite su cellule prelevate attraverso l'utilizzo di tamponi eseguiti nelle zone sospette (**HPV Test**): cervice uterina, vagina, uretra, solco balanico, ano, cute, ecc.

PAP TEST (TERMINOLOGIE UTILIZZATE PER LA DIAGNOSI)

- IRR: Infection Reactive Repair (*cellule di riparazione reattive all'infezione*)
- ASC-US: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (*cellule squamose atipiche con significato incerto*)
- ASC-H: ASC High Grade (*Cellule squamose atipiche con probabile lesione di alto grado*)
- H-SIL: High grade Squamous Intraepithelial Lesion
- L-SIL: High grade Squamous Intraepithelial Lesion
Lesioni squamose intraepiteliali di alto (H) o basso (L) grado, le prime richiedono un trattamento immediato mentre le seconde vanno controllate nel tempo e possono andare incontro a regressione spontanea.
- DISPLASIA: Anomalia nella morfologia cellulare.
- DISCARIOSI: Anomalia delle cellule esfoliate che colpisce il nucleo, non il citoplasma.

- CARCINOMA in SITU: forma di H-SIL refertata al PAP test come tumore cervicale.
- CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia (Neoplasia Intraepiteliale Cervicale) di grado I-II-III, rispettivamente basso, medio e alto grado, stabilito in seguito a prelievo bioptico ed esame istologico.

RISCHIO DI TRASMISSIONE E UTILIZZO DEL CONDOM

La maggior parte degli individui si infetta poco dopo l'inizio dell'attività sessuale ed è stato stimato che circa la metà delle donne contrae il virus HPV entro due o tre anni dal primo rapporto sessuale. Inoltre, è stato riportato che le infezioni genitali si trasmettono più frequentemente dalle donne agli uomini che dagli uomini alle donne e che, per la trasmissione del DNA virale, non sono necessari rapporti penetrativi completi. Inoltre, nonostante il corretto e costante utilizzo dei profilattici sia in grado di ridurre significativamente il rischio di infezione, questa strategia non è sufficiente ad evitare del tutto il contagio. Il profilattico protegge i più comuni siti di infezione ma non previene ovviamente tutti i contatti genitali-cute e cute-cute. È invece sempre indicato nei rapporti sessuali con nuovi partner per proteggersi da questa e dalle altre malattie sessualmente trasmesse. A maggior ragione, i rapporti sessuali occasionali dovrebbero essere sempre protetti particolarmente nei giovani che sono i più esposti al contagio. È noto che le lesioni visibili sono trasmesse più facilmente di quelle subcliniche, tuttavia è possibile che il contagio avvenga anche in presenza di infezioni latenti ovvero quelle diagnosticabili esclusivamente con l'HPV-Test. Pazienti clinicamente guariti dalle lesioni da HPV potrebbero essere portatori e nascondere un'infezione latente, costituendo quindi una possibile fonte di contagio per i partners presenti e futuri. È necessario pertanto eseguire un HPV-Test in tutti i possibili siti di rilevazione del virus prima di consigliare al soggetto di avere rapporti liberi. I partners sessuali di soggetti con condilomi genitali dovrebbero essere valutati con HPV-test e visitati per stabilire la presenza di condilomi o altre infezioni sessualmente trasmissibili e per avere consigli sulle implicazioni di avere un partner infetto. Il trattamento dei condilomi genitali accelera la guarigione ma non elimina l'infezione da HPV per cui i soggetti devono essere informati del fatto che si può rimanere infetti anche dopo la rimozione dei condilomi.

EVOLUZIONE DELL'INFEZIONE

L'evoluzione della malattia dipende da:

A) Fattori legati all'ospite

- Abitudini sessuali (numero di partners, età al primo rapporto, uso di contraccettivi);
- Età (incidenza massima tra 20 e 25 anni);
- Immunosoppressione;
- Infezione da HIV;
- Fumo e fattori nutrizionali;
- Presenza associata di altre malattie sessualmente trasmesse;
- Igiene e promiscuità di asciugamani e indumenti intimi.

B) Fattori legati al virus

- Sierotipo e carica virale (l'infezione da HPV è direttamente proporzionale alla quantità di particelle virali presenti nel sito di infezione ed alla persistenza nel tempo dell'infezione genitale). L'andamento delle lesioni può essere variabile e cioè:

- a) scomparire spontaneamente;
- b) restare inalterate;
- c) aumentare in numero e dimensioni.

Poichè l'infezione da HPV è causa di oltre il 90% dei tumori del collo dell'utero, da molti anni sono state sviluppate nel mondo campagne di prevenzione che prevedono uno screening nel sesso femminile mediante PAP TEST. Grazie a queste iniziative si è registrata una notevole riduzione dell'incidenza del carcinoma uterino tanto che l'ultimo report del CENTER for DI- SEASE CONTROL (CDC) and PRE-VENTION negli Stati Uniti riporta che dal 2010 tale patologia nelle donne è stata superata per incidenza dal carcinoma dell'orofaringe nel maschio.

HPV ED INFERILITÀ

Recentemente è stato dimostrato che l'HPV è spesso presente nel liquido seminale di soggetti a rischio per l'infezione, come quelli che presentano condilomi e nei partner di donne HPV positive. Inoltre, tale infezione è più frequentemente riscontrabile in pazienti infertili rispetto ai soggetti fertili di controllo. La presenza del virus nel liquido

seminale, indipendentemente dal ceppo coinvolto, si associa ad una significativa **riduzione della motilità degli spermatozoi in tutte le categorie di soggetti**. Inoltre, quando il virus è adeso agli spermatozoi (dato valutabile mediante tecniche di ibridazione in situ sugli spermatozoi), è più frequente il riscontro di anticorpi anti-spermatozoo. Inoltre, recenti studi in vitro hanno dimostrato che gli spermatozoi infettati con HPV, pur se meno competenti alla fertilizzazione, sono ancora in grado di penetrare l'ovocita e di trasferire al suo interno il materiale virale. Queste scoperte sono molto importanti alla luce dell'osservazione che nelle coppie che si sottopongono a cicli di fecondazione in vitro, la presenza di HPV nel liquido seminale rappresenta un importante fattore di rischio di mancata fertilizzazione, di mancato impianto e di aborto precoce. Queste importanti e crescenti osservazioni sono sempre più frequentemente oggetto di ricerca e indagine clinica nelle coppie affette da infertilità.

TRATTAMENTI

TERAPIA DELLE LESIONI

Mentre le lesioni di alto grado devono essere trattate in modo radicale con l'escissione del tessuto patologico, i condilomi possono essere curati con due approcci che prevedono a loro volta diverse strategie:

Approccio Medico

Può prevedere l'impiego di:

- Podofillina (antimicotico), - Imiquimod (immunostimolante topico)
- Interferone (antitumorale, antivirale),
- Acido tricloroacetico (caustico ad azione locale),
- 5 Fluorouracile (inibente della proliferazione cellulare).

Approccio Chirurgico.

Può prevedere l'impiego di:

- Crioterapia
- Elettrochirurgia
- Laserterapia
- Circoncisione (nei casi di lesioni prepuziali estese e non altrimenti trattabili)

VACCINAZIONE PREVENTIVA E TERAPEUTICA

Per essere maggiormente efficace la vaccinazione dovrebbe avvenire in soggetti che non hanno contratto l'infezione virale. Tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che il vaccino, somministrato a pazienti infetti, è in grado di ridurre lo sviluppo di nuove lesioni e vi sono segnalazioni che riportano anche un accorciamento del tempo di risoluzione dell'infezione virale. Oggi in Italia è raccomandato l'uso del vaccino 9-valente che, rispetto a quelli precedentemente utilizzati, offre una copertura verso 9 tipi di HPV grazie all'aggiunta dei tipi addizionali 31, 33, 45, 52, 58, consentendo di passare dal 75% al 90% di copertura verso i diversi tipi di cancro e dal 46% all'82% verso le lesioni precancerose HPV correlate.

CONCLUSIONI

È attualmente, globalmente e scientificamente accertato che nelle coppie affette da HPV l'esecuzione di un counseling mirato, il trattamento delle lesioni e dei fattori di rischio per la persistenza del virus come pure l'attuazione di un programma di vaccinazione per la protezione da nuove infezioni o con ruolo adiuvante siano in grado di accelerare significativamente i tempi di guarigione.

Referenti:

Prof. Carlo FORESTA - Università degli Studi di Padova

Prof. Andrea GAROLLA - Università degli Studi di Padova

Dott. Belardino TASSI - Urologo-Andrologo, Roma