

HUMAN PAPILLOMA VIRUS – HPV

Con il termine H.P.V. si indica una famiglia di virus di cui oggi si conoscono circa 150 Ceppi. L'interesse per questo tipo di infezione è da tempo molto forte a causa della capacità di questi virus di indurre una trasformazione neoplastica delle cellule infettate.

CONTAGIO DA PARTE DELL'HPV

A seconda dei ceppi di HPV si infettano selettivamente le cellule della cute o delle mucose di ogni parte del corpo, provocando spesso una proliferazione nella zona di infezione. Le zone interessate sono le mani, le ginocchia, i piedi (Verruche volgari), le mucose oculari, il cavo orale ed infine il tratto uro-genitale (Condilomi).

La trasmissione dell'infezione negli organi sessuali avviene prevalentemente per via sessuale a causa delle microlesioni che si possono verificare durante i rapporti. Tuttavia saltuariamente si verificano infezioni genitali originate da contagio non sessuale: contatto manuale, contatto con superfici infette in ambienti molto affollati e non adeguatamente igienizzati, utilizzo di asciugamani e indumenti intimi infetti. Le localizzazioni elettive sono nella donna a carico di collo dell'utero, piccole labbra, vestibolo vaginale e ano, mentre nel maschio possono essere riscontrate a livello pubico, prepuziale, dell'asta, del frenulo, del glande, del solco balanico, del meato uretrale e dell'ano. In entrambi i sessi non è infrequente la trasmissione all'orofaringe con il sesso orale ove sono riportati sempre più frequentemente tumori HPV-dipendenti.

E' possibile una trasmissione di tipo "verticale" cioè da madre infetta al feto durante le fasi del parto.

Non è stato ancora determinato il tempo di vitalità 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 HPV 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.

TIPPI (CEPPI) DI HPV

I Papilloma Virus in base alla loro diversa capacità di indurre lesioni neoplastiche dell'apparato ano-genitale sono stati classificati in 3 differenti Categorie:

1. A **Basso Rischio**: Ceppi **6-11-42-43-44**

Spesso associati a forme condilomatose o a lesioni di basso grado nella donna (**L SIL** o **CIN 1**)

2. Ad **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. A **rischio intermedio**: Ceppi **26-53-66**

Talvolta associati a lesioni di alto grado ma raramente a Carcinomi Microinvasivi.

EVIDENZIAZIONE delle LESIONI da HPV

Le verruche genitali che interessano l'area ano-genitale si presentano isolate o a grappoli, singole o multiple e la maggior parte di queste si possono rilevare ad occhio nudo.

Oltre alla Genitoscopia (Colposcopia e Penoscopia), un'Anoscopia è raccomandata in quei soggetti con episodi ricorrenti di lesioni perianali e con una storia di rapporti anali.

Clinicamente le infezioni da HPV possono essere distinte in:

- a) **Latenti**: forme evidenziabili unicamente con l'HPV-DNA test
- b) **Subcliniche**: forme rilevabili unicamente con la Genitoscopia
- c) **Cliniche**: forme rilevabili ad occhio nudo

Dopo il contagio, il Virus può scomparire per opera dell'attività delle difese immunitarie oppure rimanere latente anche per lunghi periodi di tempo.

La permanenza del Virus allo stato latente spiega le recidive dei condilomi 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.

ASPETTO DELLE LESIONI DA HPV

Le lesioni condilomatose possono essere:

- **Lesioni esofitiche**: Condilomi floridi e micropapillari
- **Lesioni piane**: Condilomi piatti ed aree biancastre

Queste lesioni sono spesso asintomatiche, raramente associate a prurito.

CLASSIFICAZIONE DELLE CELLULE CERVICALI ESAMINATE AL PAP TEST

- **IRR: Infection Reactive repair**
(cellule di riparazione reattive all'infezione)

- **ASC-US: Atypical Squamous Cells of undetermined significance**
(cellule squamose atipiche e significato indeterminato)
- **ASC-H: ASC high grade**
(cellule squamose atipiche con probabile lesione di alto grado)
- **SIL: Squamous Intraepithelial Lesion**
(Lesione squamosa intraepiteliale)
 - a) **H:** di alto grado (Lesione più grave che richiede un trattamento immediato)
 - b) **L :** di basso grado (con possibile andamento evolutivo o regressione spontanea che richiede di essere monitorata)
- **DISPLASIA:** Anomalie 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**, stabilito in seguito a prelievo bioptico ed esame istologico.

Di recente è entrata in uso l'associazione del PAP test all'Analisi del DNA per l'HPV (HPV test) tale metodica è comunque attualmente poco diffusa nella prevenzione primaria a causa degli alti costi della procedura.

COLPOSCOPIA

La colposcopia è l'osservazione del collo dell'utero con mezzo ottico di ingrandimenti associato ad una fonte di luce che permette una approfondita visione del campo.

Per meglio evidenziare eventuali lesioni vengono utilizzati l'acido acetico o la soluzione di Lugol che distinguono cromaticamente le lesioni da HPV.

Nel caso di immagini patologiche si eseguono nella zona interessata uno o più prelievi bioptici (frammenti di tessuto) su cui verrà effettuato l'esame istologico.

PENOSCOPIA

La Penoscopia anche definita Peni scopia, Episcopia, Balanoscopia o Genitoscopia, consiste nell'osservazione dei genitali maschili con il colposcopio. Rappresenta il Test principale per l'individuazione di lesioni da HPV nel maschio e si compone di tre fasi:

1. Osservazione diretta di pube, cute del pene, glande, prepuzio, solco balano prepuziale, frenulo, meato uretrale esterno, porzione visibile dell'uretra terminale e scroto.
2. Applicazione sui genitale di garze imbevute di una soluzione di acido acetico al 5% per circa 5 minuti
3. Osservazione con il colposcopio ad ingrandimenti crescenti.

La Penoscopia consente di individuare le formazioni esofitiche di piccole dimensioni e rileva inoltre le formazioni acidofile subcliniche non visibili ad occhio nudo

MANIFESTAZIONE DELLE LESIONI VIRALI PENIENE

- a) Lesioni floride, esofitiche, multifocali e polimorfe.
- b) Lesioni papulari, rilevate, pigmentate o rosacee
- c) Lesioni maculari, biancastre generalmente piane isolate o confluenti.

L'aspetto maculare non è specifico delle lesioni da HPV.

Le Balanopostiti micotiche e/o batteriche sono caratterizzate dalla presenza di eritema, di piccole erosioni, bruciore e prurito che non vanno confuse con l'HPV. Anche in questi casi l'applicazione di acido acetico provoca lo sbiancamento delle lesioni ma contemporaneamente genera anche vivo dolore.

Tuttavia, la persistenza di dette lesioni rende indispensabile una diagnosi istologica con biopsia per la diagnosi differenziale con le lesioni cancerose.

Quasi il 90% delle biopsie eseguite su lesioni papulari evidenzia la presenza di HPV 16 e tali lesioni costituiscono una importante riserva di HPV ad alto rischio, ma il potenziale maligno per l'uomo è comunque più basso che nella donna

Il viraggio biancastro dopo applicazione di acido acetico è piuttosto aspecifico per cui si impone una diagnosi differenziale con altre patologie:

- **LICHEN SCLEROUS**
- **PSORIASI**
- **HERPES** in forma ulcerativa
- **SIFILIDE**
- **ERITOPLASIA DI QUEYRAT**
(Placca rossa vellutata del glande o faccia interna del prepuzio)
- **MALATTIA DI BOWEN**
(lesione iperemica, crostosa, poco rilevata a margini netti dell'asta)
- **PAPULOSI BOWENOIDE**
(dei soggetti giovani con aspetto di papule nerastre o rosso-marrone, appena rilevate dell'asta)

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)

- Et  (incidenza massima tra 20 e 25 anni)
- Immunosoppressione
- Infezione da HIV
- Fumo e fattori nutrizionali (carenza di antiossidanti)
- Presenza associata di altre malattie (sessualmente trasmesse)
- Igiene e promiscuit  di asciugamani e indumenti intimi

B. Fattori legati al virus

- Sierotipo e carica virale (l'infezione da HPV   direttamente proporzionale alla carica virale ed alla persistenza nel tempo dell'infezione genitale)

L'andamento delle verruche pu  essere variabile e cio 

- a) scomparire spontaneamente (molto raramente)
- b) restare inalterate
- c) aumentare in numero e dimensioni

TRASMISSIONE DELL'HPV ED USO DEL CONDOM

La maggior parte degli studi non dimostra la sicurezza assoluta dell'uso del profilattico nel prevenire la trasmissione del virus (attualmente non   noto se il virus possa essere trasmesso attraverso il sangue o con altri fluidi come lo sperma dove vari studi hanno dimostrato che il suo riscontro   tutt'altro che infrequente). Tuttavia il regolare uso del profilattico aumenta il tasso di guarigione delle lesioni cliniche e sub-cliniche.

Poich  le lesioni visibili sono trasmesse pi  facilmente di quelle subcliniche,   consigliabile l'uso del profilattico in presenza di condilomi ed in tutti i casi in cui sia nota l'infezione in almeno uno dei partner.

Il profilattico protegge i pi  comuni siti di infezione ma non previene ovviamente tutti i contatti genitali cute-cute.   invece sempre indicato nei rapporti sessuali con i 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 pi  esposti al contagio. Pazienti clinicamente guariti dalle lesioni da HPV potrebbero essere dei portatori e nascondere un'infezione latente, costituendo quindi una possibile fonte di contagio per i partners presenti e futuri.   necessario pertanto eseguire un HPV-test su tutti i possibili siti di rilevazione del virus prima di consigliare al soggetto di avere rapporti liberi.

I partners sessuali di donne con verruche genitali dovrebbero essere valutati con HPV-test e visitati per stabilire la presenza di verruche genitali o altre infezioni sessualmente trasmissibili e per avere consigli sulle implicazioni di avere una partner con verruche genitali.

Il trattamento delle verruche genitali accelera la guarigione ma non elimina l'infezione da HPV per cui la coppia deve sapere che si pu  rimanere infetti anche nel caso in cui le verruche non siano pi  evidenti.

HPV ED INFERTILITÀ

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 facilmente valutabile mediante indagine FISH), è più frequente il riscontro di anticorpi anti-spermatozoo.

Recenti studi in vitro hanno dimostrato che spermatozoi infettati con HPV sono ancora in grado di penetrare l'ovocita e di trasferire al suo interno il materiale virale.

La valutazione di coppie che si sottoponevano a cicli di fecondazione in vitro ha mostrato che l'HPV ed in particolare la sua presenza nel liquido seminale, rappresenta il maggiore parametro predittivo di fallimento in termini di mancata fertilizzazione, mancato impianto o di aborto precoce. Tutte queste condizioni contribuiscono verosimilmente ad indurre il quadro di ipofertilità/infertilità che è sempre più frequentemente considerato nelle coppie con infezione da HPV.

TRATTAMENTO

A. MEDICO: prevede l'uso di:

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

B. CHIRURGICO: prevede l'impiego di:

- Crioterapia
- Elettrochirurgia
- Laserterapia
- Circoncisione

VACCINAZIONE

Per essere efficace la vaccinazione deve avvenire durante l'adolescenza e comunque in donne che non hanno ancora avuto rapporti sessuali o che comunque non hanno ancora contratto l'infezione. Tuttavia recenti studi hanno dimostrato che il vaccino somministrato a pazienti infetti riduce lo sviluppo di nuove lesioni da HPV e vi sono segnalazioni che riportano anche un accorciamento del tempo di risoluzione della malattia virale. Attualmente sono disponibili in Italia due vaccini, uno tetravalente per i ceppi 16-18 (che causano il 70% delle lesioni di alto grado del collo dell'utero) e 16-11 (che causano circa il 90% delle lesioni condilomatose) che fornisce anche una cross-protezione per i ceppi 31-33-45-52-58 ed uno bivalente che copre solamente i due ceppi ad alto rischio.

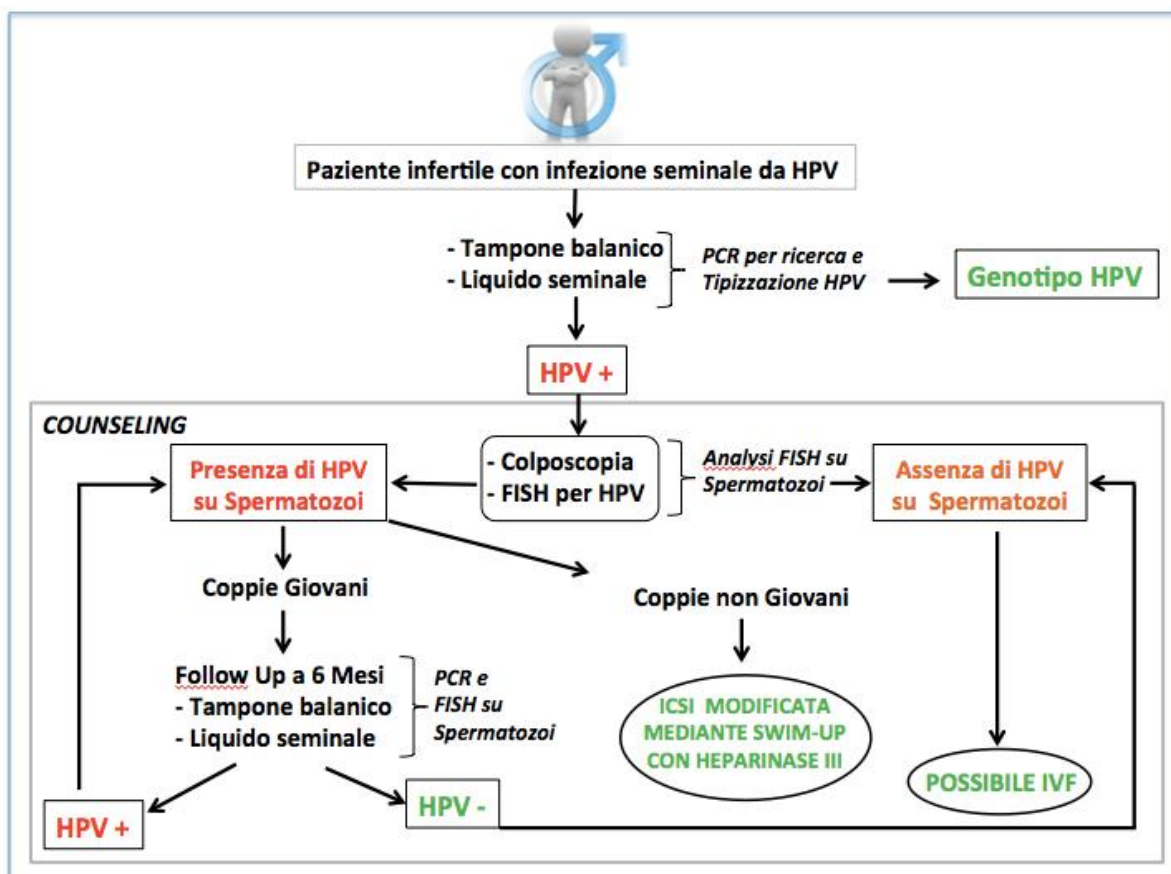
Infine, uno studio recente riporta che nelle coppie affette da HPV l'esecuzione di un counseling mirato, la rimozione delle lesioni e dei fattori di rischio per la persistenza del virus, sono in grado di accelerare significativamente i tempi di guarigione.

COUNSELING DI COPPIE INFETTE

È importante informare le coppie che mediante alcune norme comportamentali è possibile ridurre il rischio di contagio ed accelerare i tempi di guarigione.

È stato documentato che un adeguato counseling che suggerisca di: prestare attenzione all'igiene intima e delle mani, utilizzare biancheria e asciugamani personali, evitare sesso orale e anale, ridurre o eliminare il fumo, avere rapporti protetti e trattare le lesioni correlate all'HPV monitorando la loro ricomparsa, è in grado di accelerare significativamente i tempi di guarigione in coppie con infezione in atto.

Un recente lavoro scientifico ha proposto una flow chart diagnostico-terapeutica per le coppie infertili con partner maschile con infezione seminale da HPV (vedi figura).



Nelle coppie alla ricerca di prole in cui il partner maschile è affetto da infertilità idiopatica, come primo step diagnostico è consigliabile effettuare la ricerca dell'HPV (con eventuale genotipizzazione) sia nel liquido seminale che in un tampone penieno. In caso di positività si suggerisce come secondo approccio di effettuare una colposcopia per escludere lesioni genitali subcliniche e una analisi FISH su un campione di liquido seminale per verificare la presenza del virus sulla superficie dello spermatozoo. In caso di assenza di HPV adeso agli spermatozoi è possibile procedere a tentativi di fecondazione in vitro (IVF). In caso di HPV adeso agli spermatozoi il counseling è diverso a seconda che ci si trovi di fronte a coppie giovani o meno giovani dal punto di vista riproduttivo.

Nelle coppie più giovani dopo adeguato counseling, si suggerisce un periodo di follow up e di effettuare a 6 mesi dalla diagnosi una nuova analisi FISH per valutare la possibile eradicazione del virus. In caso di infezione persistente sarà necessario un ulteriore counseling e un ulteriore follow up di 6 mesi per permettere una clearance spontanea del virus.

Nelle coppie meno giovani in caso di positiva si suggerisce di accedere alla tecnica ICSI dopo aver trattato il campione di liquido seminale con Eparinasi III.