

**Management clinico
della coppia HPV-positiva**
Sintesi ragionata tra gli esperti

COORDINATORE: Carlo Foresta

R. Bartoletti - L. Barzon - E. De Berardinis - G. Franco - V. Gentile
A. Lenzi - S. Parisi - S. Pecorelli - A. Perino - M. Sideri

cleup

Prima edizione: febbraio 2010

© Copyright 2010 by CLEUP SC
“Coop. Libreria Editrice Università di Padova”
Via G. Belzoni, 118/3 – Padova (Tel. 049 8753496)
www.cleup.it

Tutti i diritti di traduzione, riproduzione e adattamento,
totale o parziale, con qualsiasi mezzo (comprese
le copie fotostatiche e i microfilm) sono riservati.

INDICE

Prefazione	
C. FORESTA.....	5

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HPV NELLA DONNA

Che significato clinico hanno l'HPV test e il Pap test?.....	9
In quali classi di soggetti va effettuato il Pap test e in quali l'HPV test?	
Qual è il follow up di una donna HPV-positiva?	11
Qual è il counselling della donna HPV-positiva e/o Pap test-positiva in relazione al partner?.....	14
Esiste una HPV positività senza manifestazioni cliniche?.....	15
Qual è la sintomatologia clinica della donna HPV-positiva?.....	16
Qual è il significato del tipo di HPV?	17
Qual è la terapia della donna HPV-positiva (con o senza manifestazioni cliniche)?	18

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HPV NELL'UOMO

Qual è la sintomatologia HPV-correlata nel maschio?	21
Quando cercare l'HPV?	23
Quali metodi di analisi utilizzare?.....	24
Quali sono i siti di reperi e quale significato clinico ha la sede di reperi?	26
Qual è il significato del tipo di HPV?	27
Qual è la terapia?	28
Qual è il follow up clinico e laboratoristico del soggetto HPV positivo?.....	29
Quale consiglio dare se il/la partner è negativo/a?	30
Quale consiglio dare se il/la partner è positivo/a?	31
Quale consiglio dare se cercano figli?	32
Bibliografia essenziale	33



PREFAZIONE

Il management clinico delle infezioni da HPV e della prevenzione delle patologie HPV-correlate ha subito negli ultimi anni sostanziali cambiamenti in relazione a tre fenomeni:

1. La biologia molecolare, attraverso la ricerca del DNA virale, consente la diagnosi di infezione da HPV con una specificità e sensibilità molto elevate ancor prima che siano evidenti manifestazioni cliniche correlate al virus. Nell'ambito dello screening di prevenzione per il tumore del collo dell'utero il Pap test, che si basa sulla valutazione morfologica delle alterazioni cellulari indotte dal virus, deve confrontarsi con il significato di prevenzione che deriva dalla biologia molecolare;
2. La patologia HPV-correlata nell'uomo è stata sempre considerata con scarsa attenzione, poiché le manifestazioni cliniche più frequenti (verruche, condilomi) sono state considerate espressione di scarso rilievo clinico rispetto a quello ben più importante del tumore del collo dell'utero. Inoltre, i tumori HPV-correlati nell'uomo, anche se ben individuati (ano, pene, orofaringe), sono sempre stati riportati con una incidenza molto bassa. L'uomo pertanto è stato considerato solo come fattore di rischio per l'insorgenza del tumore del collo dell'utero in quanto vettore dell'agente patogeno. Negli ultimi anni si è assistito ad un incremento dei tumori HPV-correlati nell'uomo, soprattutto in alcune coorti (omosessuali, immunodepressi); pertanto questa infezione sta assumendo anche nell'uomo autonomia di definizione e management clinico. Infine, la possibilità che l'HPV possa essere per l'uomo causa di infertilità quando presente nel liquido seminale impone al clinico un'ulteriore attenzione a questa infezione;
3. L'aver a disposizione vaccini che impediscono manifestazioni cliniche HPV-correlate è un evento di grande importanza clinica. In quasi tutti i paesi, il vaccino è stato applicato per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero ed anche in Italia il SSN ha previsto questa possibilità per le giovani donne. In alcuni paesi la vaccinazione è stata prevista anche per i giovani maschi sulla base delle considerazioni espresse in precedenza. In linea di principio la vaccinazione nell'uomo trova un ampio consenso clinico, ma non è stato ancora ben definito il risvolto socio-economico di tale scelta.

Con l'intento di portare un contributo per una uniformità di management clinico delle coppie HPV-positive, esperti di varie specializzazioni mediche (andrologi, ginecologi, urologi, virologi) si sono confrontati sui quesiti che quotidianamente molti medici si pongono nella pratica clinica in relazione a queste tematiche. Sono state sintetizzate le risposte che hanno trovato un ampio consenso e queste risposte vengono proposte senza avere la pretesa di aver individuato in modo definitivo il comportamento clinico nei confronti delle patologie HPV-correlate, ma solo come spunto pratico di ulteriori riflessioni.

Carlo Foresta

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA
DELL'INFEZIONE DA HPV NELLA DONNA



CHE SIGNIFICATO CLINICO HANNO L'HPV TEST E IL PAP TEST?

Il **PAP test** è un esame citologico che indaga le alterazioni delle cellule del collo e della cervice uterina.

Si esegue prelevando una piccola quantità di cellule del collo dell'utero che vengono poi strisciate su un vetrino per essere analizzate (dopo colorazione secondo il metodo di Papanicolaou) al microscopio. Il Pap test non è nato per diagnosticare il papillomavirus, però le alterazioni cellulari che con esso si possono trovare sono spesso dovute alla presenza del virus.

La *funzione principale* del Pap test è di individuare donne a rischio di sviluppare un cancro del collo uterino. *Inoltre* il Pap test permette il riconoscimento di infezioni batteriche, virali o micotiche.

Il Pap test permette di identificare i *coilociti*, cellule cervicali che manifestano all'esame microscopico delle alterazioni dovute all'azione del virus HPV.

Inoltre il Pap-test segnala se oltre alla coilocitosi sono presenti *cellule di tipo displasico* (Displasie, CIN, SIL):

- *Coilocitosi*: i coilociti sono cellule epiteliali pavimentose a forma rotonda o navicolare, profondamente lese dal virus, ma vive ed infettanti (non apoptotiche). Nella zona dell'infezione avviene lo sfaldamento di tali cellule che, andando a contagiare le altre zone del tratto genitale, trasportano in maniera "metastatica" l'infezione. Pertanto, possiamo affermare che la coilocitosi è tipica dell'infezione da HPV.
- *SIL, CIN*: sono lesioni intraepiteliali squamose sia di alto che di basso grado. La categoria SIL di basso grado comprende la displasia lieve (CIN1) e le alterazioni cellulari da HPV. La categoria SIL di alto grado comprende la displasia moderata (CIN2), la displasia grave (CIN3) e il carcinoma in situ.

L'**HPV test** un test di specificità dal momento che ci consente di estrarre il DNA del virus ed in seguito di amplificarlo.

Il test HPV infatti consiste nella ricerca degli acidi nucleici degli HPV ad alto rischio (non è necessario che il test identifichi il/i genotipo/i di HPV) in campioni citologici cervicali.

Il test HPV *può essere usato in alternativa al Pap test nello screening del cervico-carcinoma*, come indicato da recenti linee guida (vedi oltre).

Sono state inoltre recentemente pubblicate linee guida che definiscono gli standard qualitativi affinché un test per la ricerca degli HPV ad alto rischio possa essere impiegato nei programmi di screening. In sintesi, il test HPV deve avere elevata sensibilità nel rilevare la presenza di lesioni cervicali di grado elevato (CIN2/3 e cervico-carcinoma)

e, nel contempo, elevate specificità per ridurre al minimo il rischio di sottoporre a procedure diagnostiche e terapeutiche non necessarie le donne con infezione da HPV ad alto rischio, ma prive di lesioni cervicali.

Tra i test HPV disponibili, il test *hybrid capture 2* ed il test basato su PCR con i *primer consensus GP5+/GP6+* e rilevazione mediante EIA degli HPV ad alto rischio hanno dimostrato valori di sensibilità e specificità clinica superiori al Pap test in relazione alla diagnosi del cervico-carcinoma, come documentato da numerosi studi. La performance clinica di questi due test è indicata come riferimento per lo sviluppo di nuovi test HPV da impiegare nello screening del cervico-carcinoma.

IN QUALI CLASSI DI SOGGETTI VA EFFETTUATO IL PAP TEST E IN QUALI L'HPV TEST? QUAL È IL FOLLOW UP DI UNA DONNA HPV-POSITIVA?

Il Ministero della Salute raccomanda l'impiego del Pap test come unico test di screening e l'uso del test HPV come test di secondo livello nel triage delle donne con citologia anormale di basso grado o borderline e nel monitoraggio dopo trattamento.

Sulla base delle evidenze scientifiche dell'associazione tra infezione da HPV ad alto rischio e tumore cervicale, il Ministro della Salute afferma che si possono costruire test molecolari per la ricerca di HPV ad alto rischio nell'ambito dei programmi di screening, incluso lo screening primario, ma ritiene che per una decisione sull'introduzione del test quale screening primario sarà necessario attendere la conclusione degli studi randomizzati in corso, tra cui lo studio NTCC in corso in Italia. Nel frattempo il test HPV non è consigliato al di fuori di studi che includano una rigorosa valutazione.

Attualmente il Pap test viene eseguito in genere ogni 3 anni, secondo le indicazioni del ginecologo o degli screening organizzati, cominciando dall'inizio dell'attività sessuale e comunque dai 25 anni fino alla menopausa.

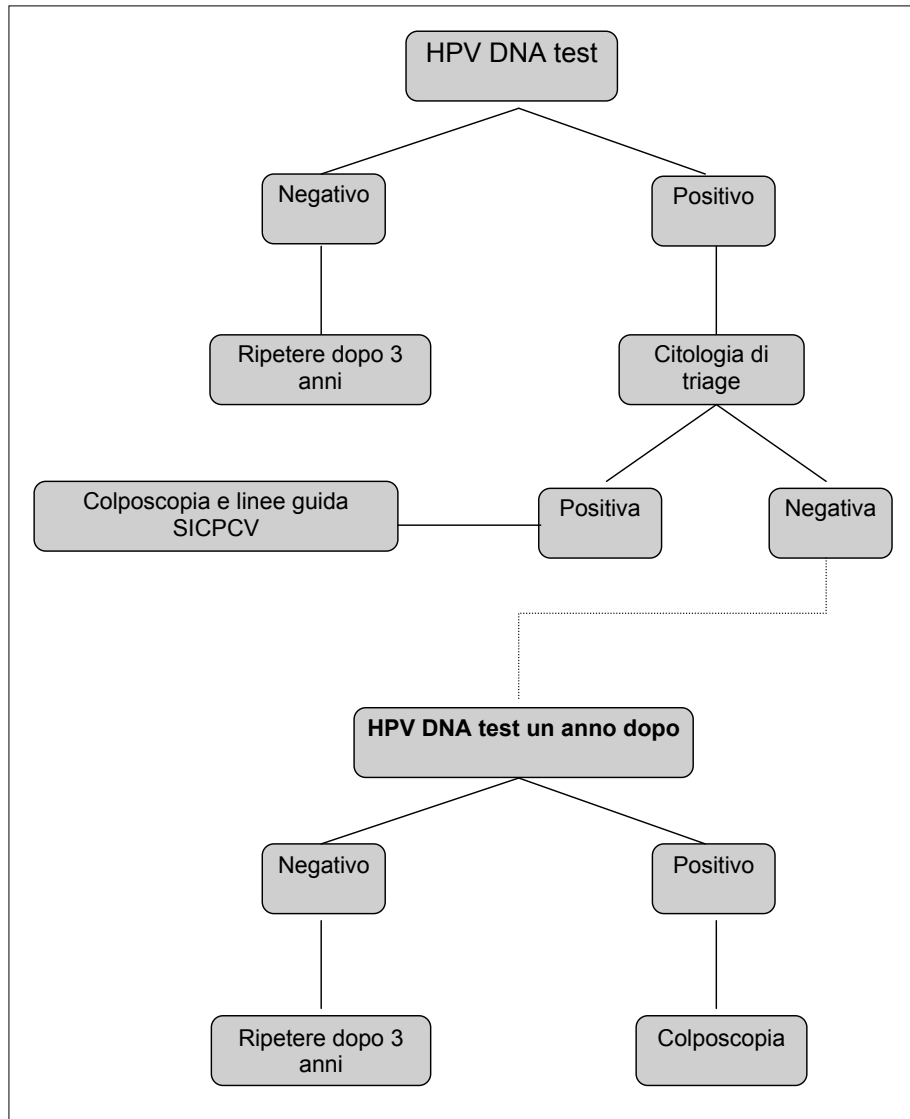
L'esecuzione del test HPV è raccomandata nei seguenti casi:

- nel triage delle donne con citologia anormale di basso grado o borderline.
- nel follow-up delle donne già sottoposte a trattamento per lesioni HPV-correlate.

Nonostante questo sistema di prevenzione in Italia sia difficilmente modificabile oggi, i risultati di *recenti studi* randomizzati indicano l'utilità di eseguire il test HPV come test di primo livello nello screening del cervico-carcinoma nelle donne >30 anni, riservando il Pap test al triage dei casi HPV-positivi. Il test HPV dovrebbe inoltre essere eseguito come test di infezione se il partner è infetto con HPV ad alto rischio. Uno dei problemi derivanti dall'uso del test HPV come test di screening è rappresentato dal possibile overtreatment, soprattutto nelle donne giovani.

Le *recenti linee guida* della Società Italiana di Virologia e del Italian HPV Study Group indicano quindi il test HPV come test di screening nelle donne >30 anni, con il seguente algoritmo:

- Se una donna risulta positiva alla ricerca di HPV ad alto rischio è opportuno eseguire un Pap test come test di secondo livello.
- Se il Pap test è positivo, si esegue un esame colposcopico.
- Se il Pap test è negativo, è opportuno ripetere il test HPV a distanza di 12 mesi.
- Se l'infezione persiste ed il Pap test rimane negativo, è opportuno eseguire un esame colposcopico per escludere la presenza di lesioni pre-neoplastiche.
- Se sia test HPV che Pap test sono negativi, è sufficiente ripetere entrambi gli esami a distanza di 3 anni.



- N.B. Non è necessario testare per i tipi di HPV a basso rischio
Non è necessaria la genotipizzazione
Non è appropriata la ripetizione di un HPV test a meno di 12 mesi, salvo particolari indicazioni

Una possibile guida all'uso di Pap test e HPV test come test di screening a seconda dell'età della donna potrebbe quindi essere:

Età	HPV test	Pap test	HPV + Pap test
<20	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato
21-24	Non raccomandato	Su base individuale*	Non raccomandato
25-29	Su base individuale*	Si	Su base individuale*
>30	Si	Si	Si

* Personalizzazione in relazione alla storia clinica e anamnestica della singola donna.

QUAL È IL COUNSELLING DELLA DONNA HPV-POSITIVA E/O PAP TEST-POSITIVA IN RELAZIONE AL PARTNER?

Al momento non vi sono indicazioni diagnostiche per il partner di una donna HPV positiva e di conseguenza non esiste alcun counselling. Questa posizione è giustificata dal significato che viene dato al Pap test e HPV test e cioè test oncologici impiegati per la prevenzione del cervico-carcinoma.

Non si è raggiunta condivisione su questo punto, perchè dal punto di vista andrologico è stato fatto notare come sia fattore confondente considerare tali test soltanto in relazione alla prevenzione del tumore della cervice uterina e si suggerisce di allargare il concetto anche ad altre patologie HPV correlate (altre forme di tumore, condilomatosi, probabile infertilità) e quindi alla trasmissione anche di queste altre patologie. Su queste considerazioni può essere utile un test che identifichi non solo gli HPV ad alto rischio, ma anche gli HPV a basso rischio, a rischio intermedio o non classificati, perché può dirimere la diagnosi differenziale tra lesione benigna o maligna HPV-associata o non HPV-associata (es. mollusco contagioso). Circa le modalità e le sedi di reperi si rimanda all'analisi delle problematiche HPV-uomo.

Ad ogni modo, poiché il Pap test non dà una diagnosi di certezza di infezione da HPV, è necessario, prima di sottoporre l'uomo ad ulteriori accertamenti, sottoporre la donna ad HPV test ed eventuali ulteriori accertamenti.

ESISTE UNA HPV POSITIVITÀ SENZA MANIFESTAZIONI CLINICHE?

Si. Il virus dell'HPV si presenta con oltre 100 differenti istotipi e ognuno di essi è caratterizzato da diversa aggressività, diversa sede di localizzazione e diverse manifestazioni cliniche. In particolare gli istotipi che colpiscono l'apparato genitale femminile più frequentemente sono il 16, 18, 31, 33, 45. Esistono *molteplici positività all'HPV prive di sintomatologia e manifestazioni cliniche*.

In circa l'80% dei casi, l'infezione anogenitale da HPV non provoca alcuna manifestazione clinica e guarisce spontaneamente entro circa 6 mesi. Una recente meta-analisi di studi provenienti da tutto il mondo ha dimostrato che circa il *10% delle donne con citologia cervicale normale ha un'infezione da HPV ad alto rischio*. La prevalenza di infezione da HPV è maggiore nelle donne di età < 35 anni rispetto a quelle di età > 35 anni. Anche nelle donne con citologia normale, HPV-16 è il tipo virale più frequente, seguito dai tipi ad alto rischio HPV-18, HPV-31, HPV-58, e HPV-52.

QUAL È LA SINTOMATOLOGIA CLINICA DELLA DONNA HPV-POSITIVA?

Nella maggior parte dei casi, l'infezione da HPV è asintomatica nella donna.

Lesioni associate ad infezione da HPV nella donna (tipi ano-genitali):

- Condiloma anogenitale (100% HPV-positivo; HPV-6 e HPV-11 nel 70% dei casi);
- Cancro del collo dell'utero e neoplasia intraepiteliale cervicale (100% HPV-positivo);
- Carcinoma della vagina e neoplasia intraepiteliale vaginale (65-90% HPV-positivo);
- Carcinoma della vulva e neoplasia intraepiteliale vulvare (30-35% HPV-positivo);
- Carcinoma anale e neoplasia intraepiteliale anale (90% HPV-positivo nelle donne);
- Cancro della testa-collo (25-35% HPV-positivo).

L'incidenza del cancro del collo dell'utero varia da meno di 15 casi/100.000 nei Paesi europei, nord America e Giappone a oltre 30 casi/100.000 in America Latina, Africa Sub-Sahariana e Asia.

L'incidenza del carcinoma della vagina e neoplasia intraepiteliale vaginale è 0.0-1.5 casi/100.000.

L'incidenza mondiale del carcinoma della vulva e neoplasia intraepiteliale vulvare è 0.0-3.5 casi/100.000.

L'incidenza annuale del carcinoma anale e neoplasia intraepiteliale anale nella donna è 0.0-2.2 casi/100.000.

L'incidenza mondiale del cancro dell'orofaringe e delle tonsille nella donna è 0.0-2.8 casi/100.000.

La prevalenza di condilomi anogenitali nelle donne sessualmente attive è circa 6%.

QUAL È IL SIGNIFICATO DEL TIPO DI HPV?

Il significato del tipo di HPV è stato recentemente esaminato dall'*International Agency for Research on Cancer (IARC)*, che ha eseguito una revisione della classificazione dei tipi di HPV in relazione al loro rischio oncogeno.

Secondo la classificazione IARC, HPV-16 è riconosciuto essere il più potente tipo oncogeno in grado di provocare cancro in diverse sedi anatomiche ed è classificato tra gli agenti oncogeni di gruppo 1. Anche i tipi 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59, sono classificati nel gruppo 1, in quanto vi è sufficiente evidenza che siano in grado di causare un cervico-carcinoma.

HPV-68 è classificato nel gruppo 2A, poiché l'evidenza epidemiologica è ancora limitata mentre l'evidenza sperimentale sulla sua oncogenicità è forte.

I tipi 26, 53, 66, 67, 70, 73 e 82 sono classificati come gruppo 2B (possibili oncogeni) in quanto l'evidenza dell'associazione con il cancro nell'uomo è ancora limitata, mentre i tipi 30, 34, 69 e 85, 97, piuttosto rari, sono classificati nel gruppo 2B sulla base della loro somiglianza filogenetica con altri tipi di HPV per cui vi è sufficiente o limitata evidenza di associazione con il cancro.

I tipi 6 e 11 sono classificati nel gruppo 3, in quanto non vi è evidenza epidemiologica né sperimentale di associazione con il cancro.

HPV-5 e HPV-8 (del genere betapapillomavirus) sono classificati nel gruppo 2B in quanto vi è limitata evidenza di associazione con il cancro della cute nei soggetti con epidermodisplasia verruciforme.

Gli altri tipi di HPV del genere beta e gamma sono classificati nel gruppo 3.

QUAL È LA TERAPIA DELLA DONNA HPV-POSITIVA (CON O SENZA MANIFESTAZIONI CLINICHE)?

La terapia della donna HPV positiva deve essere eseguita *in presenza di manifestazioni cliniche*, secondo le raccomandazioni dell'*American College of Obstetricians and Gynecologists* e della *Società Italiana di Colposcopia e di Patologia Cervico-Vaginale*.

Un'infezione persistente da un HPV ad alto rischio, *in assenza di lesioni clinicamente apparenti*, rappresenta un'indicazione all'esecuzione di una biopsia per escludere la presenza di lesioni pre-neoplastiche all'esame istologico.

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA
DELL'INFEZIONE DA HPV NELL'UOMO



QUAL È LA SINTOMATOLOGIA HPV-CORRELATA NEL MASCHIO?

La sintomatologia HPV correlata nel maschio si può manifestare con lesioni mucose e/o cutanee rilevate all'esame clinico accurato oppure con patologie più complesse causate da genotipi ad elevato indice oncogeno. Comunque, nella maggior parte dei casi, l'infezione da HPV è asintomatica.

Le *lesioni mucose e/o cutanee* (prepuzio, pene, regione perianale, cavo orale, orofaringe, laringe) possono essere asintomatiche o raramente dolenti (pene, prepuzio, regione perianale) ma possono determinare condizioni di dolore locale (cavo orale, orofaringe) o dolore e impotenza funzionale (laringe).

Le *manifestazioni sintomatiche* più comuni sono i condilomi acuminati (verruche ano-genitali), verruca del cavo orale, papillomi laringei, infertilità.

La prevalenza di condilomi anogenitali nella popolazione maschile sessualmente attiva nei Paesi occidentali è stimata intorno al 4%, con un picco tra i 35 e i 45 anni (6%). In USA, l'incidenza di condilomi anogenitali è aumentata di circa quattro volte negli ultimi 40 anni; analogamente, il numero totale di casi di condilomi è aumentato complessivamente di oltre 10 volte in UK negli ultimi 40 anni. La maggior incidenza di condilomi anogenitali è osservata soprattutto nelle coorti di età più giovane, probabilmente legata a cambiamenti dei comportamenti sessuali.

Lesioni associate a infezione da HPV nel maschio (tipi ano-genitali):

- Condiloma anogenitale (100% HPV-positivo);
- Cancro del pene (40-80% è HPV-positivo) e lesioni preneoplastiche *in situ* (Bowen's disease, eritroplasia di Queyrat, papulosi bowenoide). L'incidenza mondiale del cancro del pene (PIN, carcinoma squamoso verrucoso e carcinoma verrucoso-basaloide) è stimata tra 0.0-3.7 casi/100.000;
- Carcinoma anale e neoplasia intraepiteliale anale (100% HPV-positivo nei maschi omosessuali, 60% HPV-positivo negli eterosessuali). L'incidenza mondiale del carcinoma anale (AIN e carcinoma squamoso) nel maschio è stimata tra 0.1-2.8 casi/100.000;
- Cancro della testa-collo (25-35% HPV-positivo). L'incidenza mondiale del carcinoma dell'orofaringe e delle tonsille nel maschio è stimata tra 0.3-21.5 casi/100.000.

Le patologie determinate dal contatto con virus oncogeni che riguardano soprattutto la sfera genitale maschile (uretra, prostata, vescicole seminali, vescica), non sono ancora certe. È stata riscontrata la presenza di DNA virale (infezione) in queste sedi ma non ancora quantificato adeguatamente il danno biologico.

QUANDO CERCARE L'HPV?

Non ci sono al momento raccomandazioni ampiamente condivise sull'esecuzione del test HPV nel maschio. C'è comunque un'omogeneità di orientamento che potrebbe essere sintetizzato nei seguenti punti:

1. Quando presente sintomatologia HPV-correlata;
2. Partner di soggetti HPV positivi o con patologia HPV correlata;
3. Soggetti con numerosi/e partners.

Altre possibili indicazioni:

1. Altri soggetti a rischio (p. es. HIV positivi o immunodepressione indotta, omosessuali);
2. Astenozoospermie idiopatiche;
3. Prima della crioconservazione del seme;
4. Prima di tecniche di fecondazione assistita;
5. Nelle coppie con abortività ricorrente.

QUALE METODI DI ANALISI UTILIZZARE?

La **diagnosi clinica** delle manifestazioni uro-genitali si esegue fondamentalmente per determinare la presenza dei condilomi, poiché i tumori del pene sono estremamente rari e si pongono in diagnosi differenziale.

L'approccio clinico fondamentale per determinare la presenza di condilomi si esegue attraverso la *penoscopia* con eventuale aggiunta di acido acetico, anche nelle forme ben evidenti all'osservazione clinica la penoscopia permette una definizione dettagliata della lesione esofitica (aree aceto bianche), permettendo di evidenziare quelle lesioni associate che possono sfuggire completamente all'esame clinico. La colorazione biancastra che si osserva in seguito all'aggiunta di ac. acetico in corso di penoscopia non è specifica della lesioni da HPV. Diversi fattori quali irritazioni traumatiche, candidosi o altre infiammazioni sostenute da altri microrganismi (Clamydia, Micoplasm, ecc.) possono provocare eosinofilia. La diagnosi differenziale va posta anche con gli aspetti fisiologici delle papille che talvolta circondano la corona del glande e le ghiandole sebacee ectopiche. Vanno inoltre diagnosticate correttamente le altre affezioni dermatologiche quali il lichen scleroso, la balanite di Zoon, il lichen plano, la psoriasi e forme ulcerative dell'herpes; per differenziare le lesioni da HPV da tutti questi cambiamenti acidofili delle lesioni della cute del pene è richiesta una notevole esperienza clinica. Vi sono inoltre le lesioni pre-neoplastiche del pene che risultano essere intensamente acidofile. L'evidenza di un comune agente eziologico, quale il virus HPV 16, nelle lesioni pre-neoplastiche del pene, nella malattia di Bowen e nella papulosa bowenoide sottolinea l'importanza della diagnostica molecolare con la genotipizzazione del virus.

Un'altra manifestazione clinica nel sistema uro-genitale sembra essere l'*astenozoospermia* e quindi l'infertilità. Non vi sono ancora sufficienti documentazioni in tal senso poiché l'osservazione sperimentale è molto recente e necessita di conferme.

Le manifestazioni e la diagnosi differenziale delle forme extra genitali rientrano nelle competenze di altre specialistiche.

La **diagnosi molecolare** si basa sull'amplificazione del segnale, hybrid capture 2 (HC2, Digene), ampiamente utilizzato nella diagnostica dell'infezione da HPV nella donna, è stato validato nei campioni di cellule cervicali, ma non nei campioni anogenitali prelevati dalle diverse sedi anatomiche nel maschio. I campioni di cellule esfoliate possono essere raccolti con tamponi cotonati o Dacron, inumiditi con soluzione fisiologica, o con cytobrush o altri dispositivi analoghi. Diversi test possono essere impiegati per la ricerca di HPV nel maschio. Questi test si basano sull'estrazione degli acidi nucleici dal campione citologico, sull'amplificazione di una sequenza di HPV mediante PCR con primer consensus o degenerati (PGMY, SF10, GP5+/GP6+, ecc.), e sulla rilevazione dell'amplificato mediante ibridazione con sonde (es. Amplicor HPV test, Roche, che rileva la presenza generica di HPV ad alto rischio) o con ibridazione inversa su strisce di nitrocellulosa (es. Inno-LiPA HPV Genotyping kit, Innogenetics, che identifica 28 tipi di HPV ad alto e basso rischio) o strisce di nylon (es. HPV Linear Array, Roche, che identifica 37 tipi di HPV ad alto e basso rischio) o su microchip (es.

PapilloCheck, Greiner Bio-One GmbH, che genotipizza 24 tipi di HPV ano genitali ad alto e basso rischio), oppure mediante sequenziamento genico (poco sensibile nel caso di infezioni multiple).

Nel maschio può essere utile l'esecuzione di un test che identifichi non solo gli HPV ad alto rischio, ma anche gli HPV a basso rischio, a rischio intermedio o non classificati, perché i test può dirimere la diagnosi differenziale tra lesione benigna o maligna HPV-associata o non HPV-associata (es. mollusco contagioso). È opportuno che il test sia eseguito presso laboratori qualificati (i) dotati di infrastrutture specifiche per l'esecuzione di test di diagnostica molecolare; (ii) certificati e/o accreditati per l'esecuzione di test di diagnostica molecolare; (iii) che seguono le linee guida per l'esecuzione di procedure operative standard (SOP) e di buona pratica di laboratorio (GLP); (iv) che eseguono un numero adeguato di test nella routine diagnostica tale da garantire elevati livelli di standardizzazione del metodo.

QUALI SONO I SITI DI REPERE E QUALE SIGNIFICATO CLINICO HA LA SEDE DI REPERE?

I campioni cellulari per il test HPV possono essere raccolti da sedi multiple (asta del pene, solco balano-prepuziale, glande, uretra, scroto, regione perianale), possibilmente in corrispondenza di lesioni sospette. La percentuale di campioni inadeguati alla ricerca del virus mediante PCR per la scarsa cellularità varia dal 5% al 30% a seconda della sede e della tecnica di prelievo.

I siti di reperi assumono un significato diverso a seconda:

1. *Che sia già presente una patologia sospetta per HPV in quella sede:* in corrispondenza della sede della lesione.
2. *Nel follow up del trattamento di queste lesioni:* idem.
3. *Nella ricerca dell'infezione in pazienti asintomatici:* solco balano-prepuziale, glande e asta sembrano essere i siti di reperi più idonei.
4. *Nel follow up di una HPV positività in pazienti asintomatici:* sede della lesione.
5. *Nella ricerca dell'infezione in soggetti con sintomatologia atipica.* Se per esempio esiste disuria può essere utile tampone uretrale, urine e liquido seminale; se presente astenozoospermia: liquido seminale.
6. *Nella ricerca dell'infezione in pazienti a rischio, immunodepressi da patologie o farmaci:* solco balano-prepuziale, glande, asta, tampone anale e regione perianale.
7. *Prima della crioconservazione del seme, prima di cicli di PMA e nei casi di abortività ripetuta:* liquido seminale (l'HPV in questo liquido biologico non esprime soltanto esfoliazione di cellule uretrali ma anche localizzazione dell'HPV a livello degli spermatozoi).

QUAL È IL SIGNIFICATO DEL TIPO DI HPV?

La prevalenza di infezione da HPV e la distribuzione dei tipi di HPV, sia al alto rischio che a basso rischio, nel maschio è simile a quella osservata nella femmina. Nel maschio, però, le lesioni neoplastiche si associano prevalentemente ad infezione da HPV-16 e, assai meno frequentemente, da HPV-18. Raramente si osservano carcinomi associati ad infezione da parte di altri tipi di HPV ad alto rischio.

Vi sono alcune sedi specifiche di infezione di HPV. In particolare:

- Condilomi ano-genitali: HPV-6 e 11 (90% dei casi). Più raramente HPV-1, 2, 3, 40, 45, 51, 54, 62, 66, 84, 91
- Verruche del cavo orale: HPV-6, 16
- Papillomi laringei: HPV -, 11, 30
- Morbo di Bowen: HPV-6, 31
- Papulosi bowenoide: HPV-16, 34, 39, 42
- Carcinoma verrucoso del pene: HPV-16 e 18
- Carcinoma squamocellulare del pene HPV-53, 31.

QUAL È LA TERAPIA?

Non è raccomandato il trattamento delle infezioni asintomatiche da HPV, determinate unicamente con il test molecolare, in quanto non è noto se la terapia sia in grado di ridurre il rischio di trasmissione.

La terapia è indicata nei confronti delle lesioni condilomatose:

- 1 Laser-terapia
- 2 Diatermocoagulazione
- 3 Crioterapia (azoto liquido)
- 4 Terapia medica:
 - a) Imiquimod crema al 5% (amina imidazolidinica di basso peso molecolare in grado di stimolare un'immunità cellulo mediata) 3 volte a settimana per 3 mesi lavando accuratamente la parte dopo non più di 10 ore dall'applicazione.
 - b) Podofilox 0.5% (podofilotossina in soluzione) impedisce al virus di riprodursi interrompendo la mitosi. Secondo il Center Disease Control (CDC) applicare 2 volte al dì per 3 giorni.
 - c) Acido tricloroacetico che ha un'azione caustica per cui rimuovere dopo non più di 24h con acqua e sapone.

QUAL È IL FOLLOW UP CLINICO E LABORATORISTICO DEL SOGGETTO HPV POSITIVO?

Il tipo di follow up clinico e laboratoristico è fortemente correlato alla presenza o meno di patologia HPV correlata e al tipo di patologia.

- La diagnosi di *tumore HPV correlato* ha già un follow up ben definito.
- Le *lesioni benigne* andrebbero controllate clinicamente con eventuale penoscopia, uretroscopia e/o anoscopia a seconda della sede ogni 4 mesi per il primo anno. La stessa tempistica di follow up dovrebbe essere seguita per la ricerca molecolare dell'HPV.
- Nei *soggetti a rischio* (soggetti con lesioni pre-neoplastiche, soggetti immunodepressi, HIV-positivi, omosessuali, o con precedente neoplasia HPV-associata) è utile il test HPV ogni 4-6 mesi.
- Nei *soggetti asintomatici HPV positivi* si suggerisce un follow up laboratoristico a distanza di 6-12 mesi per valutare la persistenza o la clearance dell'infezione e l'eventuale comparsa di lesioni.

QUALE CONSIGLIO DARE SE IL/LA PARTNER È NEGATIVO/A?

La prevalenza di infezione da HPV è più elevata nelle partner di maschi HPV-positivi rispetto alle partner di maschi HPV-negativi (85% vs 19% in uno studio recente).

Inoltre, i tipi di HPV riscontrati in coppie HPV-positivo sono spesso concordanti, confermando che la situazione del partner è il più importante fattore di rischio per la presenza di infezione da HPV. Da qui la necessità di un counselling ben circostanziato con il consiglio di utilizzare una prevenzione con il *profilattico* che, pur essendo di scarsa utilità per la trasmissione del virus per contatto alle aree genitali esterne, dovrebbe limitare di molto se non annullare la possibilità di trasmissione del virus a livello del collo dell'utero.

QUALE CONSIGLIO DARE SE IL/LA PARTNER È POSITIVO/A?

A differenza della donna, l'uso del profilattico riduce in modo più significativo, anche se non completamente, il rischio di infezione da HPV nel maschio.

Al momento, non vi sono indicazioni specifiche per i maschi con partner con infezione da HPV, tuttavia è buona norma suggerire l'uso del *profilattico* o *informare* il paziente che in questi casi diventa a rischio per la presenza dell'infezione e per possibili manifestazioni cliniche HPV-correlate.

QUALE CONSIGLIO DARE SE CERCANO FIGLI?

Circa il 25% delle donne in gravidanza ha il test HPV positivo. Il rischio di trasmissione del virus al feto è irrilevante, in quanto il virus non sembra in grado di passare la barriera placentare. Le evidenze cliniche sembrano quindi suggerire che una positività all'HPV nella donna non altera la fecondità e l'esito della gravidanza. Tuttavia alcuni studi riportano positività per DNA virale in prodotti abortivi.

La papillomatosi laringea ricorrente è un patologia rara, che si verifica in 1/1000 bambini nati da madri con condilomi genitali. La maggior parte dei casi di papillomatosi laringea ricorrente è causata dalla trasmissione perinatale di HPV-6 e HPV-11. È possibile il trattamento distruttivo dei condilomi acuminati anche durante la gravidanza, al fine di ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione durante il parto.

D'altra parte, il virus dell'HPV è presente negli spermatozoi degli uomini infertili. Non solo, può rivelarsi una delle cause dell'infertilità stessa. L'HPV dunque come fattore causale dell'infertilità e del mancato successo della fecondazione assistita: il Papilloma virus si rivela elemento negativo per la fertilità perché altera le caratteristiche degli spermatozoi e risulta pericoloso per la microiniezione degli spermatozoi all'interno dell'ovocita.

La materia è ancora oggetto di studio ed è difficile proporre linee di comportamento, anche se, soprattutto in coppie giovani, potrebbe essere suggerito di rimandare la ricerca di figli di 6-12 mesi in attesa della negativizzazione per clearance naturale o terapia.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. IARC, 2008.
2. Barzon L, Giorgi C, Buonaguro FM, Palù G; the Italian Society for Virology. Guidelines of the Italian Society for Virology on HPV testing and vaccination for cervical cancer prevention. *Infect Agent Cancer* 2008;3:14.
3. Barzon L, Militello V, Pagni S, Franchin E, Dal Bello F, Mengoli C, Palù G. Distribution of human papillomavirus types in the anogenital tract of females and males. *J Med Virol* 2010 (in press).
4. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens - Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10:321-322.
5. Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlée F, Franco EL. Human Papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. *Epidemiology* 2010;21:31-7.
6. Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlée F, Franco EL. Influence of partner's infection status on prevalent Human Papillomavirus among persons with a new sex partner. *Sex Transm Dis* 2010;37:34-40.
7. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-9.
8. de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
9. Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil Steril*. 2008 Dec 17. [Epub ahead of print].
10. Foresta C, Ferlin A, Garolla A. HPV vaccination. What about male specific HPV related diseases? *BMJ*. 2009 Nov 2;339:b4514. doi: 10.1136/bmj.b4514.
11. Foresta C, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G, Garolla A. Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors. *Fertil Steril* 2010 Jan 5. [Epub ahead of print].
12. Giovannelli L, Migliore MC, Capra G, Caleca MP, Bellavia C, Perino A, Viviano E, Matranga D, Ammatuna P. Penile, urethral, and seminal sampling for diagnosis of human papillomavirus infection in men. *J Clin Microbiol* 2007;45:248-251.
13. Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Markowitz LE, Smith D, Harris RB. The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. *J Infect Dis* 2007;196:1146-52.
14. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, Muñoz N, Schiffman M, Bosch FX. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine* 2008;26 Suppl 10:K17-28.

15. Hoover K, Friedman A, Montañó D, Kasprzyk D, Greek A, Hogben M. What about the partners of women with abnormal Pap or positive HPV tests? *Sex Transm Dis* 2009 Feb 9. [Epub ahead of print].
16. Kjaer SK, Tran TN, Sørensen P, Tryggvadóttir L, Munk C, Dasbach E, Liaw KL, Nygård J, Nygård M. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007;196:1447-54.
17. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years or older. *Int J Cancer* 2009;124:516-20.
18. Ministero della Salute. Screening oncologici: Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterine e del cancro del colon retto. 2006.
19. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006;6:21-31.
20. Tornesello ML, Duraturo ML, Losito S, Botti G, Pilotti S, Stefanon B, De Palo G, Gallo A, Buonaguro L, Buonaguro FM. Human papillomavirus genotypes and HPV16 variants in penile carcinoma. *Int J Cancer* 2008;122:132-7.



Stampato nel mese di febbraio 2010
presso la C.L.E.U.P. "Coop. Libreria Editrice Università di Padova"
Redazione, tipografia e amministrazione: Via G. Belzoni, 118/3 - 35121 Padova
(Tel. 049 8753496)
www.cleup.it