

HPV: differenze di genere

G. Bonaccorsi



HPV: dall'infezione al cancro

- ★ Il Papilloma virus umano (HPV, Human Papilloma Virus) è molto comune e di facile trasmissione.
- ★ L'infezione da HPV si può considerare l'infezione sessualmente trasmessa più diffusa **in entrambi i sessi**.
 - ⊙ Le infezioni da HPV si acquisiscono nel corso di contatti interpersonali intimi (prevalentemente nel corso di rapporti sessuali), essendo il virus molto labile nell'ambiente esterno, e interessano nel corso della vita circa l'80% delle persone sessualmente attive.
 - ⊙ **La maggior parte delle infezioni non è associata a manifestazioni cliniche**, è transitoria e guarisce spontaneamente nel corso di circa due anni.
 - ⊙ **La persistenza dell'infezione** e l'eventuale progressione a neoplasie invasive maligne, generalmente dopo un intervallo di decenni, sono correlate al **tipo di HPV** e alla **risposta immunitaria del soggetto**.

HPV e Sistema immunitario



L'esposizione all'HPV presenta importanti differenze nella risposta immunologica rispetto alle altre infezioni virali:

- ★ L'HPV non produce viremia, resta localizzato a livello epiteliale e mucosale.
- ★ I tipi di HPV oncogeni inducono un tolleranza immunitaria che permette la persistenza del virus.

Cont.

HPV: dall'infezione al cancro

★ **Il virus HPV è la causa necessaria del carcinoma della cervice uterina che rappresenta il primo tumore ad oggi riconosciuto dall'OMS totalmente riconducibile ad un'infezione.**

- ⊙ Dal momento in cui viene contratta l'infezione da HPV all'instaurarsi di una lesione di basso grado (LSIL, CIN 1) possono passare alcuni mesi, mentre nella progressione verso una lesione di alto grado (LSIL, CIN 2-3), possono passare diversi anni.
- ⊙ Complessivamente, dal momento dell'infezione a un carcinoma invasivo possono passare 10-20 anni.

Zuccotti 2015, Donahue 2015, Bonanni 2015, Panatto 2013

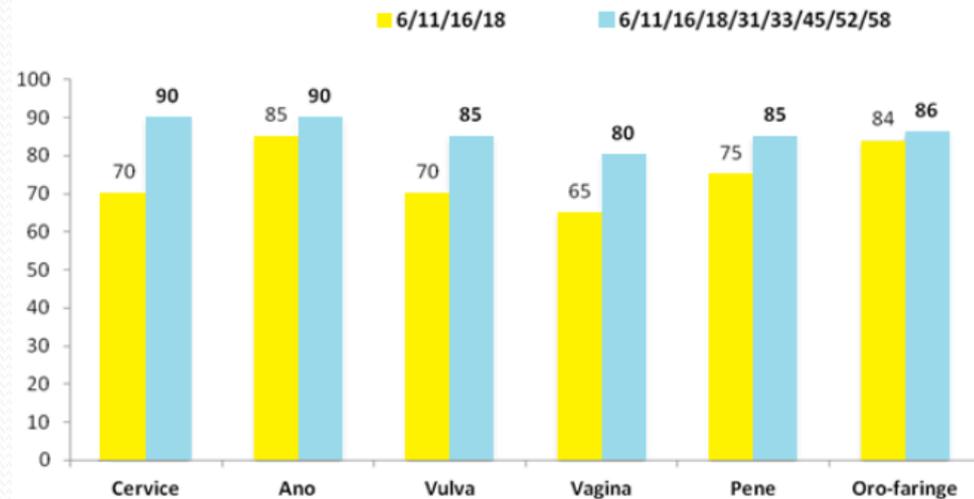
HPV: dall'infezione al cancro



L'HPV è stato inoltre individuato come **una delle cause di neoplasia a carico di altri distretti corporei**, quali vagina, vulva, ano, nonché responsabile delle lesioni condilomatose benigne a carico dell'apparato anogenitale.

Zuccotti 2015, Donahue 2015, Bonanni 2015, Panatto 2013

Prevalenza dell'infezione da HPV



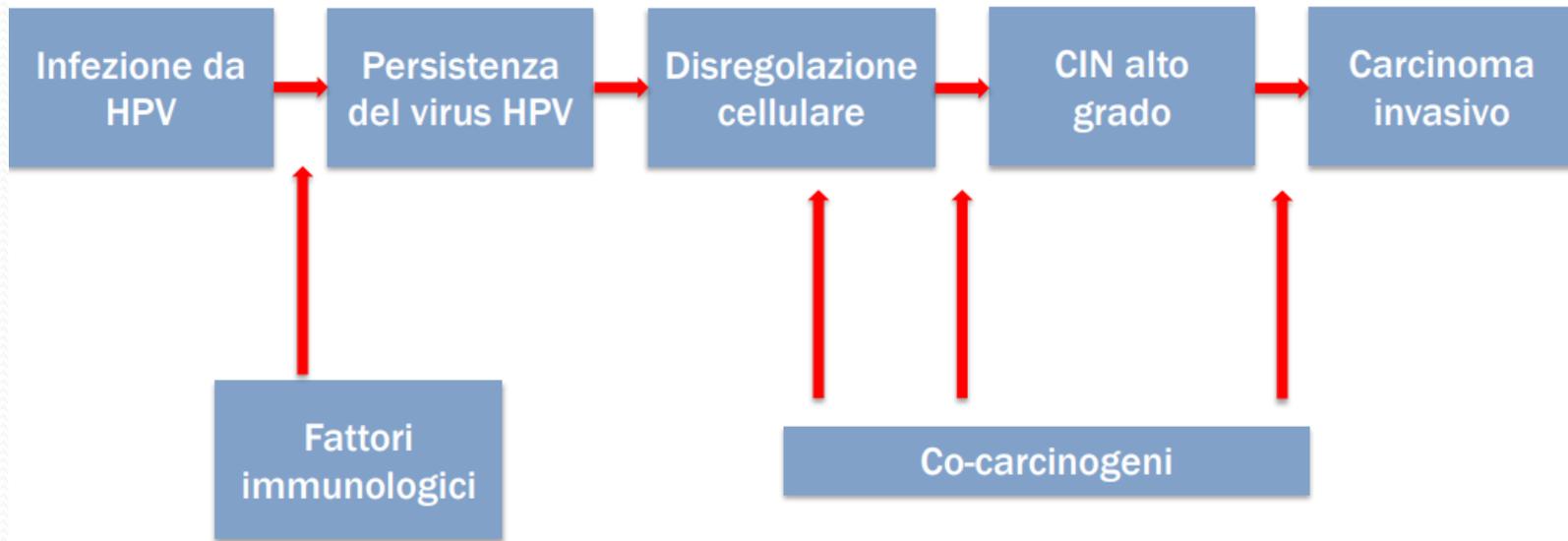
Prevalenza e contributo dei diversi tipi di HPV nelle patologie HPV correlate, benigne e maligne
(Mod. da: L. Markowitz, ACIP meetings).



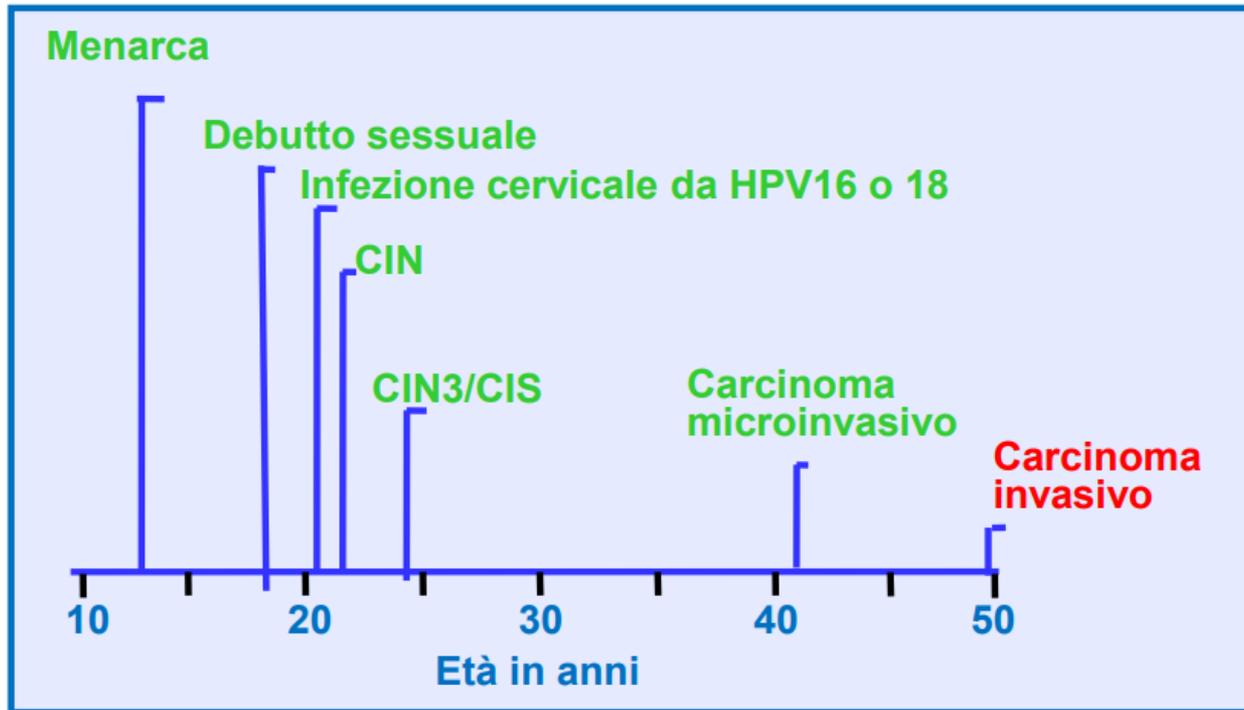
**Sono considerati ad alto rischio i seguenti tipi HPV:
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,
51, 52, 56, 58, 59, 68, 73
e 82.**

Di questi, il 16 e il 18 sono i più comuni e sono la causa principale di carcinoma cervicale.

Meccanismo patogenetico del cancro del collo dell'utero



Storia naturale del carcinoma cervicale



Mod. da Winer RL. ASCCP biennial meeting, Orlando, Florida, 17-21 March 2008.

EUROGIN 2014 Roadmap: Differences in HPV infection natural history, transmission, and HPV-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection

Anna R. Giuliano, Alan G. Nyitray, Aimée R. Kreimer, Christine M. Pierce Campbell, Marc T. Goodman, Staci L. Sudenga, Joseph Monsonego, and Silvia Franceschi

[Int J Cancer. 2015 Jun 15; 136\(12\): 2752–2760.](#)

Da studi condotti negli USA e in America Latina:

- la prevalenza di HPV genitale è maggiore negli uomini
- l'età non sembra influenzare la prevalenza di HPV genitale negli uomini
- l'età è fortemente associata in senso negativo con la prevalenza di HPV cervicale nelle donne
- la proporzione di infezioni da HPV alto rischio e basso rischio sembra essere sovrapponibile nelle donne, invece negli uomini prevalgono i ceppi a basso rischio

Donne:

Cervice > vagina > vulva

Uomini:

Pene > uretra

HPV anale

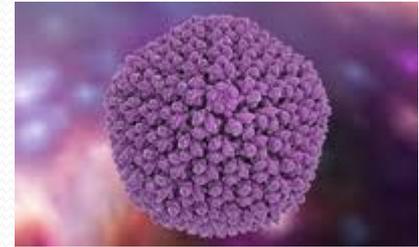
- HPV anale è stato studiato maggiormente negli uomini, tuttavia l'incidenza di cancro anale HPV relato è maggiore nelle donne.
- La prevalenza di HPV anale differisce in base al genere ed all'orientamento sessuale: la coesistenza di infezione genitale ed anale da HPV è comune negli uomini-che-fanno-sesso-con-donne (MSW) i quali, come per le donne, presentano la possibilità di trasferimento del virus tramite l'attività sessuale.

HPV orale



- La storia naturale dell'infezione da HPV a livello orale sembra variare in modo significativo tra maschi e femmine.
- In un recente studio condotto negli USA, picchi di prevalenza sono stati riscontrati nei soggetti di 30-34 anni e di 60-64 anni, ma **l'infezione orale da HPV di qualunque genotipo è decisamente più alta nei maschi rispetto alle femmine.**
- Nella maggior parte degli studi condotti su individui sani, la prevalenza di HPV 16 a livello orale è bassa (0,5-1%), sostanzialmente inferiore rispetto a quella riscontrata nella regione anogenitale sia maschile che femminile.

Sierologia HPV



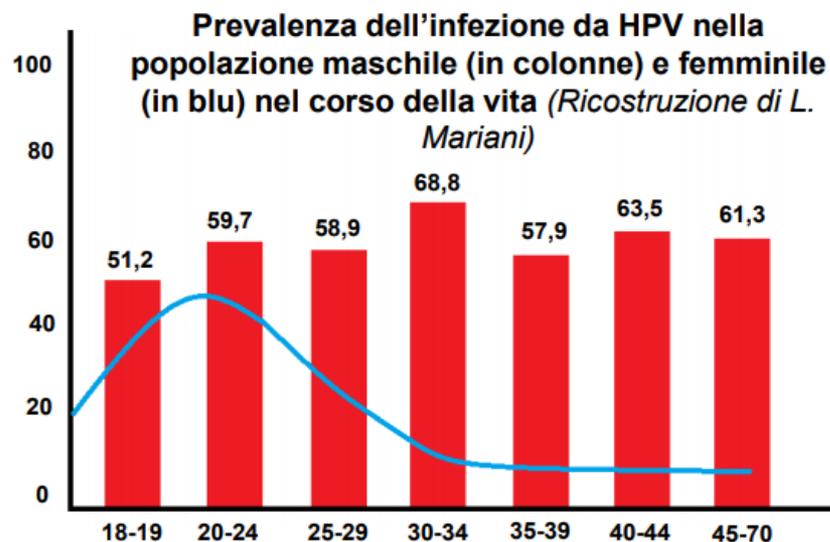
- Una volta avvenuta l'infezione, la maggior parte degli individui può combatterla attraverso la risposta immunitaria, con sviluppo di anticorpi specifici in 9-24 mesi.
- **Nelle donne: maggiore sieroprevalenza di HPV 16, 6 e 18 rispetto agli uomini, indipendentemente dal tipo di popolazione studiata.**
- La sieroprevalenza di HPV 11 invece non differisce tra maschi e femmine.

Sierologia HPV

- Sembra che soltanto una parte di uomini e donne con infezione da HPV produca una risposta anticorpale documentabile, con una **percentuale maggiore di sieroconversione HPV 16 e 18 nelle donne rispetto all'altro sesso.**
- La protezione conferita dalla risposta anticorpale nei confronti di future infezioni da HPV differisce tra maschi e femmine: sembra che le donne ne beneficino maggiormente rispetto agli uomini, ma non ci sono studi sufficienti.

Prevalenza dell'infezione da HPV

Differenze di genere 2/2

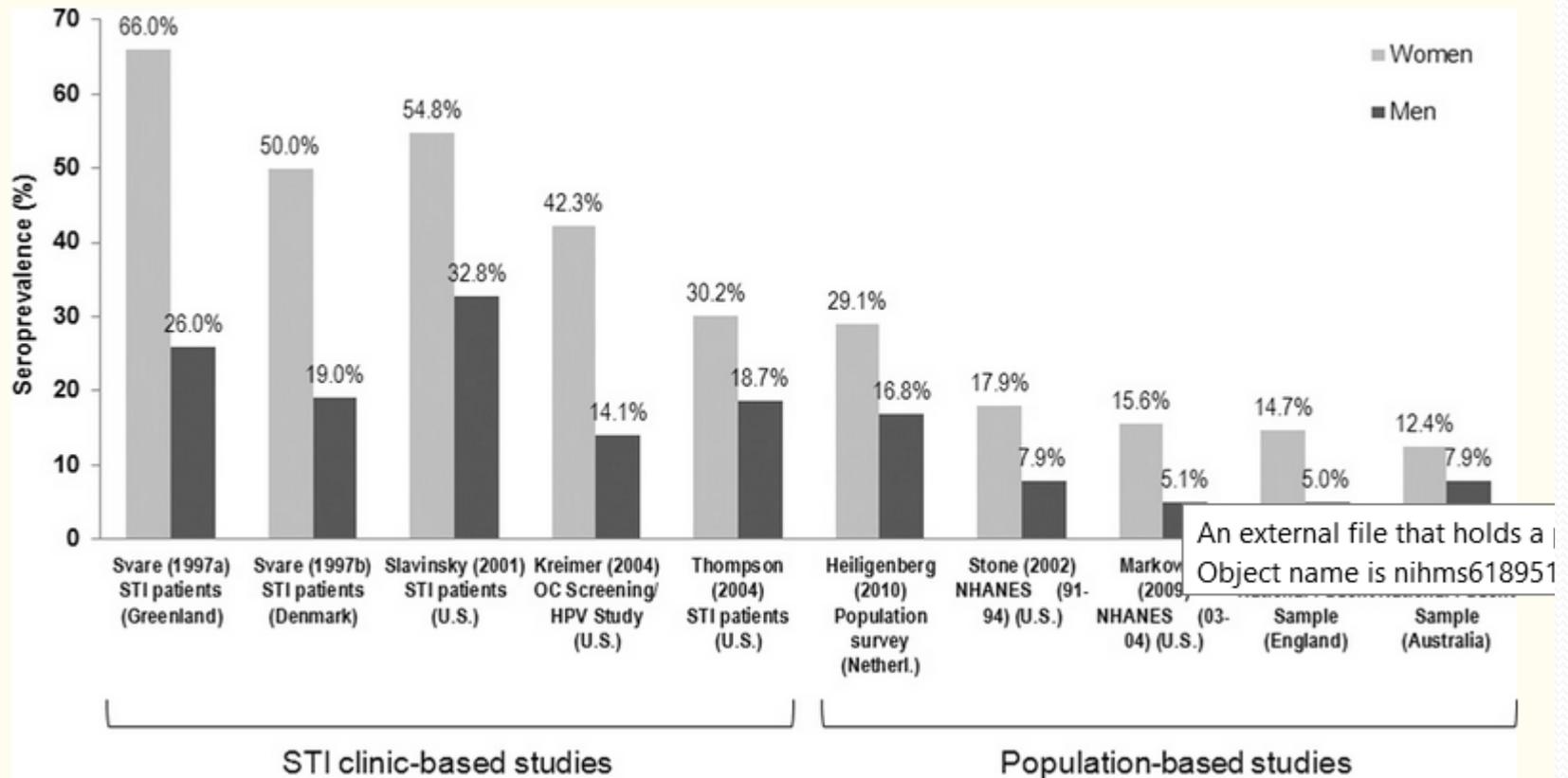


Nella donna la prevalenza del virus HPV è alta nei primi anni di attività sessuale per poi diminuire, mentre nell'uomo rimane costantemente elevata nel corso di tutta la vita.

Il maschio non è solo bersaglio di malattia ma anche un importante serbatoio del virus.

Benevolo 2008, Partridge 2007, Giuliano 2008

Sierologia HPV



Trasmissione HPV



- La trasmissione dell'infezione da HPV dipende sia da fattori virali sia da fattori riguardanti l'ospite, definiti dalla suscettibilità, dal tasso di contatto per unità di tempo, dalla probabilità di trasmissione e dalla durata dell'infezione.
- Le cellule epiteliali del pene sembrano essere più resistenti all'infezione da HPV rispetto all'epitelio cervicale
- La durata dell'infezione da HPV sembra essere più breve negli uomini
- HPV test sembra essere meno sensibile negli uomini

Trasmissione HPV

- In 5 studi longitudinali condotti su coppie eterosessuali l'incidenza di trasmissione da uomo a donna era inferiore rispetto a quella da donna a uomo, a supporto dell'ipotesi che il **genere maschile acquisisca più infezioni transitorie rispetto al genere femminile.**
- Nonostante il contatto genitale-genitale sembri essere la modalità di trasmissione più accreditata, sono possibili anche altre modalità, tra cui quella anale-genitale, orale-genitale, mano-genitale, sex toys ed probabilmente l'autotrasmissione.

Trasmissione del virus HPV e fattori di rischio

Virus HPV, concordanza nella coppia e ruolo del maschio

Prevalence of DNA-HPV in Male Sexual Partners of HPV-Infected Women and Concordance of Viral Types in Infected Couples

Maria Gabrielle de Lima Rocha¹, Fabio Lopes Faria¹, Leonor Gonçalves², Maria do Carmo M. Souza², Paula Ávila Fernandes¹, Ana Paula Fernandes^{1*}

1 Department of Clinical and Toxicology Analyses, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, 2 Central-South Polyclinic - Center of Sexually Transmitted Diseases from the Central-South District of the City Hall of Belo Horizonte, Belo Horizonte, Brazil

Abstract

Investigation of HPV infection in men remains important due to its association with genital warts and anorectal cancer, as well as to the role men play in HPV transmission to their female sexual partners. Asymptomatic men (n=43), whose sexual partners had presented cervical HPV infection, were enrolled in this study. Among the 43 men, 23 had their female partner included and tested for HPV-DNA, totaling 23 couples. HPV-DNA was detected by PCR. Type specific PCR to detect HPV 16, 18, 31, 33, 45 and 6/11 was performed. **At least one type of HPV was detected in 86.0% (37/43) of the male patients and more than one HPV type was identified in 39.5% (17/43) of the samples, including high and low risk HPV. HPV-16 proved to be the most prevalent viral type in both male and female samples. Concordance of at least one viral type was observed in 56.5% (13/23) of the couples. Among couples that have shown concordance of viral types, 84.6% (11/13) of the men had the same high risk viral type presented by the female sexual partner.** These data suggest that HPV infected men is an important reservoir, contributing to a higher transmission to women and maintenance of infection, and consequently, a higher risk of developing cervical cancer. HPV vaccination in men will protect not only them but will also have implications for their sexual partners.

Almeno un tipo di HPV è stato riscontrato nell'86% dei maschi, soprattutto HPV16, con una concordanza nel 56.5% delle coppie.

Nel sesso maschile, la lesione asintomatica, latente o subclinica, sembra essere la principale conseguenza dell'infezione: in questo caso viene identificata la condizione di "portatore sano".

Il maschio funge quindi da "serbatoio/carrier" e sembra contribuire allo sviluppo delle patologie HPV-correlate nella donna.

Prevalenza dell'infezione da HPV

Differenze di genere 1/2

- ★ **Nelle donne con citologia cervicale normale, la prevalenza globale dell'infezione cervicale da HPV è stimata **attorno all'11%-12%**, pur con differenze anche significative tra i diversi paesi.**
- ★ **Negli uomini**, le informazioni disponibili sulla storia naturale delle infezioni da HPV sono minori, in quanto **non esistono esami standardizzati né programmi di *screening* organizzati per determinare la prevalenza di HPV nella popolazione maschile.**
- ★ Si stima tuttavia una concordanza attorno al 45% se la partner è affetta da CIN.

Conclusioni



- 1) L'infezione da HPV differisce a seconda della sede anatomica (genitale > orale)
- 2) L'infezione da HPV ed i tassi di eliminazione del virus differiscono tra maschio e femmina
- 3) I tassi di trasmissione differiscono a seconda del sesso e sono maggiori quelli da femmina a maschio rispetto a quelli da maschio a femmina
- 4) La risposta immunitaria all'HPV differisce a seconda del sito anatomico dell'infezione ed è più forte e più protettiva contro re-infezioni nelle donne rispetto agli uomini.