15 DOMANDE SULL'INFEZIONE DA HPV

AIED

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER L'EDUCAZIONE DEMOGRAFICA

Opuscolo a cura dell'AIED
(Associazione Italiana per l'Educazione Demografica)
via Salaria 58 00198 Roma
Ottobre 2009

Dr. Roberto Sindico - *Medico ginecologo*
Dott.ssa Anna Sampaolo - *Psicologa-psicoterapeuta*

Distribuzione gratuita

NOTA IMPORTANTE. Questo depliant ha uno scopo esclusivamente informativo. Ogni sforzo è stato condotto per renderlo chiaro, aggiornato, facilmente comprensibile da un pubblico vasto. Tuttavia, non possiamo escludere eventuali omissioni ed errori, come anche possibili difficoltà interpretative da parte dei lettori.
Non rispondiamo in alcun modo di un uso improprio e non autorizzato delle informazioni fornite.

1. Cos'è l'HPV?

Con la denominazione Human Papilloma Virus (HPV) si indica una famiglia di virus di cui, sino ad oggi, si conoscono oltre 150 sottotipi.

Alcune delle manifestazioni indotte dal Papillomavirus (i condilomi acuminati) sono note fin dall'antichità, essendo descritte in tavolette egiziane ed epigrafi elleniche e romane. Le acquisizioni scientifiche su questo argomento hanno avuto una crescita costante negli ultimi 10 anni e la sua rilevanza clinica è aumentata notevolmente dopo la sua dimostrata capacità di indurre una trasformazione neoplastica delle cellule infettate a livello del collo uterino. L'infezione è attualmente considerata la malattia sessualmente trasmessa più diffusa nel mondo, anche se è documentata una trasmissione attraverso qualsiasi oggetto inanimato (asciugamani, biancheria intima, ecc.) su cui sia presente DNA virale infettante. La sua storia naturale non è, comunque, ancora del tutto nota anche se si è assistito negli ultimi anni ad un'esplosione delle conoscenze sul virus e sui suoi rapporti con l'ospite.

Purtroppo, tali informazioni non hanno raggiunto in maniera capillare ed uniforme tutto il personale sanitario che a volte fornisce informazioni terroristiche e, spesso, le persone interessate ricorrono ai mezzi di comunicazione di massa (internet, stampa, ecc.) o a figure improprie come amici e parenti, con il solo risultato di vedere ingigantite le proprie ansie e paure.

Con questo lavoro ci proponiamo di offrire delle informazioni soddisfacenti e comprensive sull'infezione da HPV, al fine di alleggerire le persone affette da questa patologia del fardello di ansie e paure che esso ingenera.

2. Come si contrae l'infezione da HPV?

Tutti gli HPV conosciuti sono epitelio-tropici (infettano cioè selettivamente cellule della cute e mucose), provocando spesso proliferazioni nella zona di infezione. Possono interessare qualsiasi parte del corpo: alcuni tipi in-

fettano le mani, le ginocchia e i piedi (verruche volgari); altri la faccia, il cavo orale ed altri il tratto genitale (condilomi).

Per quanto riguarda gli organi genitali, la trasmissione dell'infezione avviene prevalentemente per via sessuale. I microtraumi dei tessuti legati al rapporto permettono al virus di superare le nostre barriere difensive e quindi infettare le cellule. La localizzazione delle lesioni è pertanto tipica delle sedi caratterizzate da una maggiore fragilità epiteliale (collo uterino, piccole labbra e vestibolo vaginale, ano). Sebbene raramente, è possibile trasmettere il virus con il sesso orale, anche se la bocca è un ambiente poco ospitale per i ceppi genitali di HPV.

Possono raramente verificarsi la trasmissione verticale (da madre infetta a feto durante il parto) o l'autoinfezione in altre parti del corpo.

È peraltro documentata la trasmissione attraverso fomiti (ossia per contagio indiretto attraverso oggetti inanimati come asciugamani, biancheria intima). Sebbene non si sappia quanto tempo il virus viva fuori dall'organismo, si ritiene che questo tempo sia breve e pertanto una sua trasmissione per fomiti può essere possibile solo in tempi assai ristretti.

La latenza dell'infezione è variabile per cui non è possibile stabilire quando questa si è instaurata. Dopo un periodo di incubazione che può oscillare tra 1 e 8 mesi, il sistema immunitario dell'organismo ospite, attiva una risposta difensiva che potrà tradursi in remissione clinica (guarigione dai sintomi), in malattia conclamata o persistenza del virus.

La maggior parte delle infezioni da HPV vengono eliminate dall'organismo circa 9 mesi dopo l'infezione iniziale. In caso contrario la persona sviluppa un'infezione persistente o ricorrente. È stato dimostrato che un'infezione da HPV persistente aumenta il rischio relativo di sviluppare una lesione di alto grado.

3. Il manifestarsi di una infezione da HPV implica necessariamente che il partner attuale è stato infedele?

L'infezione latente e la durata lunga e sconosciuta dell'incubazione sono due elementi che rendono impossibile *l'incriminazione* del partner sessuale.

È importante sottolineare che lo sviluppo di lesioni genitali durante un lungo periodo di relazione non implica necessariamente infedeltà, anche se c'è una probabilità che il partner attuale sia anch'esso infettato.

4. Quali sono i diversi tipi di HPV?

I Papillomavirus vengono suddivisi in sottotipi a seconda della conformazione del proprio DNA e vengono designati numericamente.

In base alla differente capacità di indurre una trasformazione neoplastica, gli HPV che interessano prevalentemente l'area anogenitale, sono stati classificati in tre differenti categorie:

- **HPV a basso rischio oncogenico: Tipi 6, 11, 42, 43, 44**. Questi virus sono molto spesso associati a condilomi acuminati e qualche volta sono stati trovati associati a lesioni di basso grado (L SIL-CIN I), mentre raramente sono associati a lesioni gravi o cancri invasivi.
- **HPV ad alto rischio oncogenico: Tipi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73, 82.** Comunemente associati a lesioni di alto grado (H SIL-CIN2 e 3) e cancri invasivi della cervice, ano, pene e vulva.
- **HPV a rischio intermedio: Tipi 26, 53, 66.** Sono stati trovati associati a lesioni di alto grado, ma raramente riscontrati in carcinomi microinvasivi.

5. Come si evidenziano le lesioni da HPV?

Le verruche genitali, che interessano l'area ano-genitale, si presentano come lesioni confinate o possono con-

fluire in placche. La sola ispezione clinica è sufficiente a diagnosticare la maggior parte delle verruche genitali esterne, e c'è una buona correlazione tra obiettività e studi istologici. Le verruche genitali sono frequentemente multifocali (una o più lesioni in un sito anatomico, per es. la vulva), o multicentriche (lesioni presenti in diversi siti anatomici, per es. il perineo e la cervice), ed è perciò importante esaminare colposcopicamente l'intero tratto genitale inferiore prima di procedere al trattamento. Un'anoscopia è raccomandata in uomini e donne con episodi ricorrenti di lesioni perianali e con una storia di rapporti anali.

Clinicamente le infezioni da HPV possono essere distinte in:

- **cliniche**: la forma osservabile ad occhio nudo e/o prontamente riconoscibile con le comuni metodiche diagnostiche (citologia o Pap test, colposcopia, biopsia mirata).
- **subcliniche**: le lesioni sono documentabili esclusivamente con esame colposcopico o cervicografia, dopo applicazione di acido acetico.
- **latenti**: la forma evidenziabile esclusivamente mediante sofisticati sistemi diagnostici (HPV DNA test) in tessuti clinicamente ed istologicamente normali. Dopo il contagio il virus può scomparire, vinto dalle difese dell'organismo, o rimanere latente anche per lunghi periodi di tempo (è stata dimostrata la presenza di particelle virali nelle aree cutanee circostanti la lesione primaria trattata). La permanenza del virus allo stato latente spiega le recidive e spiega anche la fluttuazione nel tempo della presenza di HPV DNA nei tessuti. Di certo la latenza del virus è responsabile della ricomparsa dopo trattamento e questa latenza rende impossibile una diagnosi differenziale tra persistenza e reinfezione. Il contagio è quindi mantenuto dalla forma latente.

6. Come si presentano le lesioni da HPV?

- **A livello cervico-vaginale** l'infezione da HPV può manifestarsi in forma di:
  - lesioni esofitiche (condilomi floridi e micropapillari)

- lesioni piane, non rilevate (condilomi piatti e puntato bianco)

• **A livello vulvare** possiamo osservare:

- condilomi floridi (piccole papule la cui superficie si ricopre di granulazioni e digitazioni), spesso asintomatici, raramente associati a bruciore o prurito.
- condilomi microfloridi
- condilomi piatti

7. Che cosa è il Pap test?

A più di mezzo secolo dal suo avvento il Pap test, ancor oggi, è quasi unanimemente considerato insostituibile. L'introduzione di questo metodo diagnostico ha infatti ridotto di circa il 75% l'incidenza del cervico-carcinoma. Il Pap-test consiste nell'analisi citologica al microscopio delle cellule cervicali desquamate, raccolte con una spatolina di legno dall'esocollo (spatola di Ayre) e dal canale cervicale con una spazzolina (cytbrush), nel corso della visita ginecologica. Il materiale prelevato viene poi strisciato su un vetrino. È un esame di basso costo, di semplice esecuzione e trascurabile invasività, dotato di buona sensibilità e specificità. **Deve però essere interpretato da citopatologi molto specializzati**, poiché è un esame soggettivo, poco standardizzabile e con un discreto tasso di risultati falsamente negativi (circa il 20%) legati alla presenza di fattori oscuranti (muco, batteri, ecc.) o altri fattori tecnici. Inoltre, alcune anomalie citologiche secondarie a situazioni infiammatorie possono essere erroneamente interpretate come alterazioni da HPV, generando risultati falsamente positivi.

In diversi centri è attualmente disponibile un metodo innovativo di raccolta e conservazione delle cellule del collo dell'utero per l'esame microscopico: il **ThinPrep**. Il materiale, prelevato mediante l'apposita spatola e spazzolina, viene diluito in una soluzione liquida e quindi conservato in un apposito barattolino; viene poi elaborato al fine di rimuovere il materiale oscurante (muco, batteri ed altro) ed ottenere un campione cellulare più ricco e, soprattutto, permettere una distribuzione più omogenea del-

la popolazione cellulare sul vetrino, evitando la presenza di cellule aggregate o sovrapposte che potrebbero nascondere elementi anomali.

Recenti studi hanno dimostrato che il **ThinPrep** è superiore rispetto al Pap test tradizionale nell'identificazione di cellule anomale e inoltre esso garantisce la possibilità di effettuare contestualmente altri esami, come l'HPV Testing, senza dover ripetere prelievi.

8. Come si classificano le cellule cervicali esaminate con il Pap test

Riportiamo la terminologia attualmente usata nella classificazione delle cellule cervicali in funzione delle caratteristiche morfologiche.

Sistemi di classificazione

IRR: *Infection Reactive Repair* (riparazione cellulare in seguito a infezione).

ASC-US: *atypical squamous cells of undetermined significance* (cellule squamose atipiche a significato indeterminato); è la forma più lieve di anomalia citologica.

ASC-H: *ASC-high grade SIL* (cellule squamose atipiche), non si può escludere una lesione di alto grado.

LSIL: *low-grade squamous intraepithelial lesion* (lesione intraepiteliale squamosa di basso grado), di solito a regressione spontanea.

HSIL: *high-grade squamous intraepithelial lesion* (lesione intraepiteliale squamosa di alto grado), è l'anomalia non cancerosa più grave e richiede trattamento immediato.

Displasia: anomalie nella divisione cellulare o nella morfologia.

Discariosi: anomalia delle cellule esfoliate che colpisce il nucleo e non il citoplasma.

Carcinoma in situ: forma di HSIL refertata al Pap-test come tumore cervicale.

CIN: *cervical intraepithelial neoplasia* (neoplasia intraepiteliale cervicale), di grado I, II o III, stabilito in seguito a prelievo bioptico ed esame istologico.

Recentemente è stato proposto di associare al Pap test tecniche per l'identificazione del DNA dell'HPV. Gli alti costi rendono attualmente sconsigliabile il ricorso a metodiche di tipizzazione virale nella prevenzione primaria.

È comunque da rilevare che **il Pap test non fa diagnosi, ma serve ad evidenziare le alterazioni citologiche che indirizzeranno la donna verso esami di secondo livello, come la colposcopia.**

9. Cosa è la colposcopia?

La colposcopia è l'osservazione del collo dell'utero con un mezzo ottico di ingrandimento ed una fonte di luce che permette un'ottima osservazione del campo.

Il collo dell'utero viene deterso con una soluzione fisiologica e toccato con altri due liquidi: il primo, l'acido acetico, può anche bruciare un po', è trasparente, ed evidenzia le alterazioni virali che appariranno biancastre; il secondo (soluzione di lugol) è scuro, contiene iodio e, fissandosi alle cellule sane, colora di scuro il collo uterino ad eccezione delle zone dove è presente una lesione. In caso di immagine patologica, si esegue una biopsia (con una apposita pinza si prende cioè un piccolissimo frammento di tessuto in modo pressoché indolore o, al peggio, con un fastidio uguale ad un pizzicottino). Dal risultato istologico si decide cosa fare.

10. Che ruolo svolge l'HPV nella genesi di una malattia invasiva del collo dell'utero?

Il ruolo dell'infezione genitale da Human Papillomavirus (HPV) nella genesi di una malattia invasiva della cervice uterina e dei suoi precursori è ben noto da anni. Recentemente si è andata affermando l'ipotesi che tale infezione sia l'unico agente eziologico coinvolto nel processo oncogeno a livello cervicale.

Tale processo è favorito da molteplici cofattori, primo tra i quali il grado di capacità immunitaria dell'ospite.

La diversa evoluzione dell'infezione sarà quindi dipendente da:

fattori legati all'ospite

- abitudini sessuali (numero di partners, età al primo rapporto, uso di contraccettivi di barriera od orali);
- età (massima incidenza tra 20 e 24 anni);
- immunosoppressione;
- infezioni da HIV (con meccanismo di sinergismo virale);
- fumo;
- fattori nutrizionali (carenza di antiossidanti);
- concomitante presenza di altre malattie sessualmente trasmesse (attivazione virale);

fattori legati al virus

- sierotipo e carica virale (è stato rilevato come il ruolo oncogeno dell'infezione da HPV sia direttamente proporzionale alla carica virale ed alla persistenza nel tempo dell'infezione genitale).

11. Il condom può impedire la trasmissione dell'HPV?

La maggior parte delle ricerche non dimostra sostanziali benefici nell'uso del condom nel prevenire la trasmissione del virus (il virus non si trasmette attraverso il sangue o altri fluidi, come lo sperma). Tuttavia, l'evidenza clinica suggerisce che l'uso regolare del condom aumenta il tasso di guarigione delle lesioni cliniche e subcliniche e, poiché si pensa che le lesioni visibili siano trasmesse più facilmente di quelle subcliniche, è opportuno consigliare l'uso del condom finché le verruche non siano scomparse. Il condom fornisce una barriera fisica che protegge i più comuni siti di infezione, ma non previene tutti i contatti genitali cute-cute. L'uso del condom è tuttavia raccomandato, soprattutto con nuovi partners sessuali, per proteggersi contro le altre malattie sessualmente trasmesse.

Poiché l'infezione viene solitamente contratta da uomini e donne giovani, i rapporti sessuali occasionali devono essere protetti. Persone clinicamente guarite dal-

l'infezione da HPV potrebbero essere dei portatori e nascondere un'infezione latente, costituendo quindi una possibile fonte di contagio per i partners presenti e futuri. Il condom, quindi, può essere uno strumento addizionale di prevenzione, da inserire però in un quadro generale di riduzione del rischio basato sui comportamenti sessuali.

12. È necessario che anche il proprio partner sessuale sia visitato?

L'esame del partner sessuale è consigliabile, ma non indispensabile per la gestione delle verruche perché il ruolo della reinfezione è probabilmente minimo e, in assenza di una terapia curativa, un trattamento che riduca la trasmissione non è realistico. Tuttavia, i partners sessuali di donne con verruche genitali possono essere visitati per stabilire la presenza di verruche genitali o altre infezioni trasmissibili sessualmente. Possono inoltre beneficiare dei consigli sulle implicazioni di avere un partner con le verruche genitali.

Poiché il trattamento delle verruche genitali probabilmente non elimina l'infezione da HPV, le pazienti e i loro partner devono sapere che si può rimanere infetti anche se le verruche sono scomparse.

13. Come si trattano le verruche genitali?

Lo scopo primario del trattamento è l'eliminazione delle manifestazioni dell'HPV anche se spesso asintomatiche (ma possono essere dolorose o dare prurito).

Il trattamento può esitare in uno stato clinicamente guarito, ma l'infezione virale sottostante può o meno persistere. L'eliminazione delle verruche esterne visibili può non diminuire l'infettività, dal momento che le verruche non rappresentano l'intera carica virale. Siti interni e tratti di cute clinicamente normali possono agire come serbatoi per l'infezione da HPV.

Se non trattate, le verruche possono risolversi spontaneamente (il 20% in 6 mesi), restare inalterate, oppure aumentare in numero e dimensioni. Raramente progrediscono verso un cancro. Se le verruche non si presentano nell'anno seguente il trattamento, il rischio di trasmissione dell'HPV è basso.

Oggigiorno non esiste nessun trattamento ideale per tutte le pazienti o tutte le verruche.

Possiamo distinguere due tipi di trattamento:

- **Trattamenti auto-applicanti:** I trattamenti auto-applicanti includono soluzioni chimiche che distruggono le verruche come la Podofillina e sostanze stimolanti le difese dell'organismo: l'Imiquimod. Le pazienti devono essere in grado di identificare e raggiungere le verruche e seguire accuratamente le istruzioni per l'applicazione.
- **Trattamenti effettuati direttamente dal medico:** Podofillina, Imiquimod, Crioterapia, Acido tricloroacetico, Diatermocoagulazione, Laser.

Molte pazienti richiedono un iter terapeutico piuttosto che un singolo trattamento. Questo dipende da una serie di fattori quali: le dimensioni, la morfologia e il numero di verruche, il sito anatomico, la preferenza della paziente, l'età e le abilità cognitive, l'esperienza del medico.

14. Esiste un vaccino contro l'HPV?

Nella ricerca di vaccini verso l'HPV sono state elaborate due diverse strategie di immunizzazione:

- **Creazione di un vaccino profilattico**: prevede l'uso di proteine virali ricombinanti del capside L1 ed L2, come elementi costituenti di un vaccino a scopo profilattico. Questa strategia si basa sulla sperimentazione di vaccini efficaci contro i papillomavirus animali.

- **Creazione di un vaccino terapeutico**: una strategia simile è stata utilizzata per prevenire lo sviluppo di tumori in individui infettati dall'HPV. Questi potenziali vaccini si basano sulle oncoproteine del virus E6 ed E7. Molti esperimenti su animali hanno mostrato l'effica-

cia protettiva di queste proteine nella prevenzione della formazione di tumori.

È già disponibile in Italia (ed anche all'AIED) un vaccino tetravalente, preventivo, per i ceppi virali 16, 18, 6, 11 (i ceppi di HPV 16-18 causano il 70% delle lesioni di alto grado del collo uterino, i ceppi 6 ed 11 causano circa il 90% delle lesioni condilomatose).

Tuttavia, anche con la disponibilità del vaccino, le donne dovranno continuare a sottoporsi regolarmente al Pap test e, a seconda dell'età, al test HPV.

Infatti:

- La protezione fornita dai vaccini non è completa. Esistono all'incirca 15 tipi di HPV che possono causare il restante 30% dei tumori del collo dell'utero
- Per essere completamente efficace il vaccino deve essere somministrato alle giovani donne prima che diventino sessualmente attive. Il periodo ideale per la vaccinazione è l'adolescenza. Le donne non sono protette dal farmaco se hanno già contratto l'infezione dai tipi virali di HPV, per i quali il vaccino è stato preparato, prima della vaccinazione. Ciò indica l'importanza dell'immunizzazione prima della potenziale esposizione al virus" (ovvero del primo rapporto sessuale).
- La strategia vincente nella prevenzione del cervicocarcinoma, quindi, dovrà ancora per molto tempo basarsi sull'effettuazione periodica (1-2 anni salvo diverse indicazioni) del Pap Test, con eventuale ricerca dell'HPV (ed identificazione del ceppo HPV se presente).

Ci preme sottolineare l'attualità del Pap Test che purtroppo ancora oggi non viene effettuato da molte donne.

15. Cosa significa un test dell'HPV positivo?

Nelle donne di età superire ai 30 anni un risultato positivo per i tipi di DNA dell'HPV ad alto rischio sta ad indicare una potenziale infezione persistente che, in concomitanza con un risultato del Pap test borderline o anormale, segnala che la donna corre un rischio elevato di sviluppare una lesione di alto grado del collo uterino. Dev'essere quindi effettuata una colposcopia.

Nelle donne di età compresa tra i 20 e i 30 anni con un HPV test positivo è opportuno ripetere il test dopo 9 mesi. La maggior parte delle infezioni da HPV sono transitorie nelle donne di età inferiore ai 30 anni. Se il DNA virale non viene rilevato con il test di follow-up, l'infezione si è risolta e la donna può tornare con tranquillità allo screening di routine.

Ricorda dunque che:

- **L'HPV è un virus molto comune**
- **Se le anomalie cellulari vengono rilevate precocemente il trattamento ha successo nel 100% dei casi**
- **L'incubazione è lunga e di durata sconosciuta**
- **L'infezione latente rende impossibile l'individuazione del partner sessuale.**
- **Nel caso di un risultato di HPV positivo farsi guidare nella gestione dal proprio ginecologo.**

Per ulteriori informazioni sull'infezione da HPV e su modi e tempi della vaccinazione rivolgersi ai medici dei consultori AIED

AIED
Associazione Italiana per l'Educazione Demografica
SEDE CENTRALE
via Salaria 58 tel. 06.88.40.661 fax 06.85.30.11.20
00198 Roma
www.aied.it • aied@aied.it

ELENCO DELLE SEZIONI AIED

Albenga (SV)
via Cesare Battisti 8/4 17031
tel. 0182.52482

Ascoli Piceno
via Asiago 2
63100
tel. 0736.259457

Bari
via Sagarriga Visconti 199
70123
tel. 080.5219441

Bergamo
via Angelo Maj 16
24121
tel. 035.232600

Bolzano
via Isarco 6 39100
tel. 0471.979399

Brescia
via Cefalonia 49
25124
tel. 030.220169

Genova
via Cesarea 37/E/R 16121
tel. 010.566565 - 586881

L'Aquila
Viale Alcide De Gasperi 45
67100
tel. 0862.65985

La Spezia
piazza Caduti della Libertà 34
19100
tel. 0187.20062

Latina
via Don Morosini 2
04100
tel. 0773.664555

Messina
via III° Palazzo 5
98164
Torre Faro
tel. 090.321336

Mestre (VE)
via Gozzi 53
30172
tel. 041.5317860

Milano
via Vitruvio 43
20124
tel. 02.66714156

Napoli
via Cimarosa 186
80127
tel. 081.5782142

Novara
via Magnani Ricotti 10 28100
tel. 0321.392388

Pisa
via Bonanno 66
56125
tel. 050.550255

Pordenone
via Del Fante 26
33170
tel. 0434.364152

Roma

Consultorio
viale Gorizia 14
00198
tel. 06.85.57.731

Consultorio
via Toscana 30/1
00187
tel. 06.42.82.53.14

Centro menopausa
via Toscana 30/2
00187
tel. 06.42.82.53.14

Centro adolescenti
via Toscana 30/4
00187
tel. 06.42.88.14.54

Sassari
via Nizza 19
07100
tel. 079.299922

Udine
via G.B. Bassi 64
33100
tel. 0432.42042

Verona
via Tito Speri 7
37121
tel. 045.8013043

AIED
ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER L'EDUCAZIONE DEMOGRAFICA