

L'infezione da HPV nel maschio

Gian Vincenzo Zuccotti, Chiara Mameli



Parole chiave: papilloma virus, condilomi, vaccinazione anti-papilloma virus

Abstract

Fino a pochi anni fa in molti Paesi le campagne vaccinali contro il papilloma virus (HPV) si sono concentrate nel sesso femminile, ponendosi come obiettivo primario la prevenzione delle neoplasie della cervice uterina. Tuttavia, negli ultimi anni, grazie ad una miglior conoscenza dell'infezione da HPV, delle sue manifestazioni cliniche nel maschio e alla successiva approvazione del vaccino quadrivalente anche per il sesso maschile, alcune Società Scientifiche hanno suggerito un approccio più lungimirante e a più ampio spettro raccomandando l'estensione della vaccinazione anche alla popolazione maschile. In questo articolo andremo ad analizzare e discutere le motivazioni alla base di tale indicazione alla luce delle più recenti evidenze scientifiche.

Note epidemiologiche

Dare una stima precisa e puntuale dell'incidenza e della prevalenza dell'infezione da HPV nel maschio è tutt'ora abbastanza difficile. Alla base di questa affermazione ci sono due principali motivazioni.

1. **Relativa scarsità di studi epidemiologici condotti sugli uomini** se comparati alla numerosità di quelli condotti nel sesso femminile;
2. **Ampio range di variabilità della prevalenza riportata** (1,3%-72,9%, media superiore al 20%) in relazione a:
 - differenti modalità di prelievo utilizzate e processamento dei campioni
 - area geografica in cui viene eseguito lo studio (in Europa ed Asia Orientale sono state osservate prevalenze più basse rispetto ai paesi del continente africano)
 - sito anatomico in cui viene ricercato il virus (asta del pene, solco balano-prepuziale, glande, fossetta navicolare dell'uretra, scroto, regio-

ne pubica, regione perianale e anale) e numero di siti considerati nello studio;

- difficoltà a disporre di una popolazione rappresentativa della popolazione generale (maggior quantità di dati sulle popolazioni a rischio);
- gruppo di rischio considerato (basso rischio 1-83%, alto rischio 2-93%) dove per gruppi ad alto rischio vengono considerati gli omosessuali (MSM), coloro che presentano una condizione di immunosoppressione e coloro che sono affetti dall'infezione da HIV.

Attualmente si stima che fino al 65-70% dei soggetti di sesso maschile contrae un'infezione da uno o più ceppi di HPV (oncogeni e non) durante l'arco della vita con un andamento particolare e non sovrapponibile a quello riportato per il sesso femminile^{1 2}.

Nella Tabella I vengono sottolineate le differenze tra i due sessi riguardo al "comportamento" dell'infezione da HPV.



Le motivazioni alla base di tali differenze non sono

Clinica Pediatrica, AO Luigi Sacco, Università degli Studi di Milano

gianvincenzo.zuccotti@unimi.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Tab. I. Differenze dell'infezione tra HPV tra i sessi.

		
Prevalenza globale	Percentualmente più bassa (↓)	Percentualmente più elevata (↑)
Influenza dell'età	Andamento bimodale. ³ <ul style="list-style-type: none"> • Picco sino ai 25-30 anni • Declino sino all'epoca perimenopausale in cui si osserva un secondo picco 	<ul style="list-style-type: none"> • Manca una sostanziale tendenza al declino con l'età • Manca un picco nelle età più giovani
Acquisizione ceppi oncogeni	Maggiore probabilità per i ceppi oncogeni	Analoga probabilità di contrarre un ceppo oncogeno o non oncogeno
Durata dell'infezione ceppi oncogeni vs. non oncogeni	Maggior durata per i ceppi oncogeni	Analoga durata
Clearance dell'infezione	Più lenta	Rapida

completamente note. Tra le ipotesi più accreditate troviamo:

- la possibile diversa interazione tra virus e ospite nei i due sessi;
- una maggior induzione della risposta immune nei confronti di HPV nella donna rispetto all'uomo;
- le diversità anatomico-funzionali tra i due sessi.

Per quanto riguarda il maschio, i **fattori di rischio** dell'infezione da HPV sono rappresentati da un precoce inizio dell'attività sessuale (e di conseguenza da una sua lunga durata), da abitudini sessuali caratterizzate da elevato numero di partners di sesso femminile ma anche di sesso maschile (MSM) e dalla presenza di una condizione di immunodepressione congenita o acquisita⁴.

È importante sottolineare che, mentre per la donna esiste una metodica di screening ben validata quale il Pap-test per la prevenzione delle neoplasie della cervice uterina, per il maschio non esiste alcun test di screening standardizzato per l'infezione da HPV.

Le patologie HPV-correlate

Quando si parla di HPV non si deve dimenticare che questa infezione rientra nella categoria delle "infezioni a trasmissione sessuale" e che tra queste è quella più frequente, sebbene le dinamiche alla base della

trasmissibilità del virus tra partner di diverso sesso sono ancora oggetto di studio⁵. Restano ancora da chiarire le modalità di trasmissione non sessuale come ad esempio il contatto cute-organi genitali.

L'infezione da HPV può avere 2 principali conseguenze:

1. **Induzione di lesione asintomatica, latente o subclinica.** Questa sembra essere la principale conseguenza dell'infezione: in questo caso viene identificata la condizione di "portatore sano". Il maschio funge da "serbatoio/carrier" e sembra contribuire allo sviluppo di patologie HPV-correlate nella donna.
2. **Induzione di lesione clinicamente manifesta.** Le manifestazioni sintomatiche più comuni sono i condilomi acuminati, le forme tumorali dell'area anogenitale e orofaringea e i papillomi laringei. Nel maschio i condilomi anogenitali sono la più frequente manifestazione dell'infezione mentre la patologia neoplastica, più frequente nella donna, è sicuramente di più raro riscontro. Recentemente è stato mostrato come le lesioni orali siano maggiormente prevalenti nell'uomo (10,1% vs. 3,4% nel sesso femminile)⁶.

I **condilomi**, seppur non rientrino tra le patologie gravi da mortalità, sono associati ad elevata morbilità. I condilomi sono associati a sintomatologia clinica evidente (dolore, sanguinamento) e a conseguenze psicosociali (spesso i soggetti che ne sono affetti manifestano ansia, perdita di sicurezza e di fiducia nel

rapporto con il partner). I tipi virali principalmente coinvolti sono HPV 6 e 11 (oltre il 90% delle manifestazioni condilomatose) e tra questi HPV 6 è risultato essere il tipo prevalente. Le stime di prevalenza della condilomatosi derivano principalmente dagli studi clinici in quanto non è attualmente presente un sistema di notifica per questa patologia. Negli USA, dai dati provenienti dal CDC, emerge come i maschi presentino incidenze lievemente più alte e con picco di incidenza spostato in avanti di circa un quinquennio rispetto alle donne⁷. In Europa nel sesso maschile si registrano 329.000 casi per 1000 abitanti vs. 292.000 per 1000 abitanti nel sesso femminile. In Italia i Sistemi Sentinella dell'Istituto Superiore di Sanità hanno mostrato una maggior prevalenza della condilomatosi nel sesso maschile, soprattutto tra i giovani di età inferiore ai 25 anni, con un preoccupante trend in aumento negli ultimi anni (il numero di casi è duplicato tra il 2004 e il 2008)⁸.

Le **neoplasie HPV-correlate** nell'uomo riguardano principalmente l'apparato genitale e il distretto orofaringeo. L'80-95% delle neoplasie anali, almeno il 50% delle neoplasie del pene e il 45-90% delle neoplasie della testa e del collo sono correlate ad HPV. Nel mondo nel sesso maschile sono stati riportati 33.800 casi/anno di neoplasie HPV-correlate, negli USA 12000 casi/anno e in Europa 17.403 casi/anno di cui 15.497 da HPV 16-18^{9 10}.

In particolare la patologia neoplastica nell'uomo è a carico del pene e dell'ano per quanto riguarda l'apparato sessuale, mentre nel distretto testa-collo i siti anatomici maggiormente coinvolti sono la cavità orale, l'orofaringe, la lingua e la laringe. Le neoplasie a cellule squamose dell'orofaringe sono 4 volte più frequenti nel maschio rispetto alla femmina e sono principalmente causate, in almeno il 60% dei casi, da HPV 16¹¹.

La vaccinazione nel maschio

Al momento attuale non esistono, oltre alla vaccinazione, strumenti preventivi nei confronti delle infezioni da HPV nella popolazione sessualmente attiva. L'utilizzo del preservativo, seppur associato ad un minor rischio di contrarre l'infezione e ad una sua minor durata, non elimina totalmente il rischio di acquisizione/trasmmissione dell'infezione a differenza di quanto avviene per le altre malattie a trasmissione sessuale¹². L'unico vaccino attualmente approvato per l'utilizzo




nel sesso maschile è il vaccino quadrivalente contenente i sierotipi 6,11,16,18. Tale vaccino ha mostrato nel sesso maschile una buona immunogenicità, simile e non inferiore a quella riportata nel sesso femminile, ed un buon profilo di sicurezza^{13 14}. Negli studi di Giuliano e Palefsky il vaccino quadrivalente ha mostrato un'efficacia profilattica nei confronti delle lesioni genitali esterne (definite come condilomi genitali, neoplasie intraepiteliali e cancro perianale, perineale e del pene) da HPV 6, 11, 16, 18 pari al 90,4%¹⁵ e si è inoltre mostrato efficace nella prevenzione delle neoplasie anali intraepiteliali di grado 1-2-3 nei MSM¹⁶. Tali studi sono stati condotti in uomini di età compresa fra 16 e 26 anni ma si suppone che il vaccino sia protettivo anche nei soggetti di età 9-15 anni considerando che l'immunogenicità di questa fascia di età non è inferiore all'immunogenicità nei maschi tra 16 e 26 anni.

Analogamente a quanto riportato nelle donne, anche per l'uomo non è noto quale sia il correlato di protezione. Per quanto riguarda la durata della protezione conferita, considerando che le medie geometriche dei titoli anticorpali sono simili tra uomo e donna, è ragionevole pensare che anche la durata della protezione possa essere simile in entrambi i sessi.

L'accettabilità e l'uptake della vaccinazione nel maschio sono risultati essere più bassi rispetto al sesso femminile. Alla base di tale evidenza sono state proposte alcune spiegazioni: una minor "forza" della raccomandazione nel maschio rispetto a quella della femmina (a testimonianza di come le attitudini del personale sanitario nei confronti della vaccinazione abbiano una grande influenza nella scelta vaccinale), una minore tendenza ad occuparsi della propria salute tipica del sesso maschile, una scarsa conoscenza delle manifestazioni dell'infezione nel maschio e di conseguenza una minor consapevolezza di malattia, sembrano essere i principali determinanti¹⁷. Da non trascurare inoltre è il costo del vaccino che ne limita l'utilizzo soprattutto nei paesi a medio-basso reddito e nelle minoranze etniche presenti in alcuni paesi industrializzati.

Fornire raccomandazioni solide in tema della vaccinazione anche nel sesso maschile, promuovere un aggiornamento continuo agli operatori sanitari, favorire gli interventi educativi sui genitori e sugli adolescenti sono tutte possibili strategie che devono essere perseguite per aumentare la consapevolezza in tema di malattie HPV-correlate e delle possibilità preventive vaccinali.

Tab. II. Raccomandazioni in merito alla vaccinazione di routine del maschio.

		
US_Advisory Committee in Immunization Practices (ACIP, MMWR 23/12/2011) Vaccinazione universale	Australia_Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC) (19/12/2011) Raccomandazione positiva	Canada_National Advisory Committee on Immunization (NACI, CCDR - Gennaio 2012) Raccomandazione Grado A
Vaccinazione di routine per i bambini di 11 o 12 anni + catch-up dai 13 ai 21 anni	Vaccinazione nelle scuole per i ragazzi di 12-13 anni + 2 anni di catch-up per i ragazzi di 14-15 anni	Vaccinazione per i maschi dai 9 ai 26 anni (vaccinazione di routine tra i 9 e i 13 anni)

Nel mondo le raccomandazioni per la vaccinazione contro HPV nel maschio differiscono in maniera significativa.

Al momento attuale sono solo 3 gli stati extraeuropei in cui è raccomandata la vaccinazione di routine nel sesso maschile (Tab. II).

In Europa, ad agosto 2011, l'EMA ha approvato il vaccino quadrivalente per l'uso nel maschio dai 9 ai 26 anni per la prevenzione delle lesioni condilomatose, mentre negli Stati Uniti il vaccino è indicato anche per la prevenzione delle lesioni precancerose di pene ed ano¹⁸. Attualmente in Austria e in Sassonia le Autorità Sanitarie hanno approvato l'estensione della raccomandazione anche al sesso maschile.

In Italia, seppur un grosso passo in avanti in termini di prevenzione delle patologie HPV-correlate è stato fatto con il nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 che prevede la somministrazione gratuita in tutto il Paese del vaccino anti-HPV alle dodicenni, la vaccinazione nel sesso maschile non rientra negli obiettivi del piano¹⁹. Nel 2012 la Conferenza di Consenso sulle Patologie da HPV nel maschio, costituita dai maggiori esperti clinici e di sanità pubblica, oltre a raccomandare la vaccinazione del maschio 12enne, suggeriva alle Regioni di attivare un programma di vaccinazione HPV in regime di co-payment, come già avviene per il sesso femminile²⁰. Sebbene da parte delle società scientifiche emergano segnali positivi, le raccomandazioni per la vaccinazione contro l'HPV nel maschio nei programmi di immunizzazione nazionali sono ancora scarse. Tra le motivazioni di un ancora così basso tasso di inclusione nelle schedule vaccinali

vi è il dubbio sul reale beneficio della vaccinazione in relazione al costo, argomento certamente tra i più dibattuti dalla comunità scientifica in relazione ai risvolti in termini di salute pubblica.

Mentre è già stato ben documentato come nelle donne la vaccinazione contro HPV sia costo-efficace, le dinamiche alla base di una politica vaccinale che includa anche i maschi sono state più volte messe in discussione. Questo deriva probabilmente dal fatto che rispetto al sesso femminile si ha una minor conoscenza della storia naturale dell'infezione, dalla conflittualità dei dati epidemiologici e di concordanza di coppia (a loro volta modulata dai differenti comportamenti sessuali e dalla metodologia di diagnosi adottata) e dalla mancanza di un sistema di monitoraggio attendibile e validato sia a breve che a lungo termine.

Nell'analisi di costo-beneficio è tuttavia necessario considerare una serie di fattori²¹⁻²⁴. In primis vanno considerati i possibili benefici diretti (riduzione della patologia HPV-correlata) ed indiretti (riduzione della circolazione del virus e riduzione pertanto della trasmissione alla donna). Accanto a questi altri fattori meritano una discussione:

- **Copertura vaccinale nel sesso femminile.** Tale rapporto è a favore dell'efficacia quando la copertura vaccinale nel sesso femminile è bassa (< 50%). In questo scenario la vaccinazione del maschio contribuisce al contenimento dell'infezione nella comunità. In situazioni di alta copertura vaccinale nel sesso femminile (> 75%), l'impatto della vaccinazione del sesso maschile è minore. Inoltre si ipotizza che in tale scenario i maschi siano indi-

rettamente coperti tramite l'immunità di gregge, considerando che il grado di immunità di gregge correla inversamente con la proporzione di donne vaccinate.

- **Outcomes considerati.** La vaccinazione risulta costo-efficace quando si considerano tutti gli outcomes correlati all'infezione.
- **Costo del vaccino.** Risulta essere uno dei maggiori determinanti, ovvero più basso è il costo, maggiore è la costo-efficacia del vaccino. Tuttavia da tenere in considerazione sono i costi considerevoli derivanti dalla diagnosi e dal trattamento delle patologie HPV-correlate.
- **Popolazione considerata.** Nei MSM la vaccinazione è costo-efficace ²⁵.

In conclusione riteniamo che, trattandosi di una malattia a trasmissione sessuale, intervenire in termini di prevenzione primaria su uno dei soggetti della coppia avrà, evidentemente, un impatto positivo nella riduzione di patologia nel partner. Tra le motivazioni alla base del supporto della vaccinazione del sesso maschile vi è il fornire uguali possibilità preventive in relazione all'equità tra i sessi di fronte a una patologia di coppia.

Uno sguardo al futuro

Uno dei filoni di più recente interesse da parte di coloro che si occupano di patologia da HPV nel maschio è rappresentato dal legame tra infezione e fertilità. HPV è stato rilevato nel liquido seminale (fino al 10% in uomini asintomatici sessualmente attivi) ed è in grado di legarsi agli spermatozoi e rimanere adeso alla loro superficie determinando una significativa riduzione della motilità. Gli spermatozoi infettati con HPV sono in grado di fertilizzare gli ovociti trasportando il DNA virale all'interno dell'ovocita stesso capace di riprodurre le proteine virali. Gli studi più recenti hanno mostrato come HPV sia potenzialmente in grado di ridurre la fertilità riducendo la motilità degli spermatozoi e di interferire con lo sviluppo dell'embrione riducendone le possibilità di sopravvivenza tramite l'infezione dell'ovocita (tale dato deriva dagli studi sulla fecondazione assistita). È stato inoltre osservato come l'infezione maschile da HPV sia un fattore di rischio per l'insuccesso della fecondazione assistita ^{26,27}. Ulteriori studi sono comunque necessari per una migliore e più certa identificazione dei meccanismi anatomofisiologici.

Ancora una volta, alla luce anche di queste evidenze, l'infezione da HPV nell'uomo, seppure non mortale, si configura come infezione dalle molteplici ripercussioni nella vita dell'individuo e sul suo benessere psicosociale.

Conclusioni

L'approvazione del vaccino quadrivalente nel maschio ha sicuramente aperto nuove prospettive preventive per la popolazione maschile. La strategia di includere il maschio nelle campagne vaccinali si pone come obiettivo di minimizzare la capacità di trasmissione dell'infezione tra i due sessi, ma soprattutto di contrastare il manifestarsi di numerose e spesso gravi patologie correlate all'HPV che colpiscono anche gli uomini. Recenti studi hanno confermato come il vaccino somministrato nei maschi abbia una immunogenicità e un profilo di sicurezza comparabile a quello riscontrato nel sesso femminile. Inoltre l'efficacia dimostrata nei confronti delle lesioni genitali esterne e delle neoplasie anali è un dato recente che merita di essere valorizzato. L'istituzione di una campagna di vaccinazione rivolta ad entrambi i sessi risponde a considerazioni sociali di equità di genere e alle pari opportunità nella fruizione dei servizi sanitari. Alla luce delle sempre maggiori evidenze scientifiche non risulta più attuale parlare di un *vaccino contro la prevenzione delle neoplasie dell'apparato genitale* ma di un *vaccino per la prevenzione delle infezioni da HPV*.

Bibliografia

- ¹ Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, et al. *Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review.* J Adolesc Health 2011;48:540-52.
- ² Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. *The Human Papillomavirus Infection in Men (HIM) study: HPV prevalence and type-distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the US.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:2036-43.
- ³ de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. *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.
- ⁴ Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, et al. *Human papillomavirus, human immunodeficiency virus*

- and immunosuppression. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F168-74.
- 5 <http://www.cdc.gov/std/stats/STI-Estimates-Fact-Sheet-Feb-2013.pdf>
 - 6 Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. *Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010*. *JAMA* 2012;30:693-703.
 - 7 Garnock-Jones KP, Giuliano AR. *Quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18 vaccine for the prevention of genital warts in males*. *Drugs R D* 2012;12:235-8.
 - 8 Suligoi B, Salfa MC, Mariani L. *Epidemiologia e management dei pazienti con condilomi genitali in Italia*. *Igiene e Sanita Pubblica* 2010
 - 9 Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, et al. *Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review*. *BMC Cancer* 2012;12:30.
 - 10 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:258-61
 - 11 D'Souza G, Dempsey A. *The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine*. *Prev Med* 2011;53 (Suppl 1):S5-S11.
 - 12 Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, et al. *Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study*. *J Infect Dis* 2013;208:373-84.
 - 13 Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. *A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines*. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F123-38.
 - 14 Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. *Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old*. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19:261-7.
 - 15 Giuliano A. *Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males*. *N Engl J Med* 2011;364:401-11.
 - 16 Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. *HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia*. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.
 - 17 Newman PA, Logie CH, Doukas N, et al. *HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis*. *Sex Transm Infect* 2013 Jul 4 [Epub ahead of print].
 - 18 European Commission website <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h357.htm>
 - 19 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf
 - 20 Conferenza di Consenso sulle patologie da Papillomavirus umano nel maschio. <http://www.andrologiaitaliana.it/upload/content/20111123114815148.pdf>
 - 21 Chesson H. *Overview of cost-effectiveness of male HPV vaccination*. Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices, October 21, 2009.
 - 22 Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, et al. *The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States*. *Vaccine*. 2011;29:8443-50.
 - 23 Brisson M, van de Velde N, Franco EL, et al. *Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity*. *J Infect Dis* 2011;204:372-6.
 - 24 Marty R, Roze S, Bresse X, et al. *Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe*. *BMC Cancer* 2013;13:10.
 - 25 Kim JJ. *Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis*. *Lancet Infect Dis* 2010;10:845-52.
 - 26 Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, et al. *Association, prevalence, and clearance of human papillomavirus and antisperm antibodies in infected semen samples from infertile patients*. *Fertil Steril* 2013;99:125-31.
 - 26 Garolla A, Pizzol D, Foresta C. *The role of human papillomavirus on sperm function*. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:232-7.