

# Relazioni pericolose: la co-infezione HIV/HPV.

## HIV and HPV coinfection: a dangerous liaison.

**Alessandro Pandolfo, Marco Franzetti, Paolo Bonfanti.**

Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Ospedale Alessandro Manzoni, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Lecco

### Autore per la corrispondenza:

**Alessandro Pandolfo**  
Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive ASST di Lecco, Ospedale Alessandro Manzoni Via dell'Eremo 9/11 23900 Lecco  
a.pandolfo@asst-lecco.it

### Keywords:

HIV, HPV, antiretroviral therapy, vaccine.

### Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(4): 102-108

DOI: 10.19198/JHA31441

### Riassunto

I soggetti con infezione da HIV sono spesso interessati da altre malattie trasmesse sessualmente (MTS). HIV può influire sulla presentazione clinica, sulla storia naturale e sull'esito del trattamento delle MTS; allo stesso modo, la presenza di una malattia a trasmissione sessuale può influenzare l'andamento dell'infezione da HIV.

Human Papilloma Virus (HPV) rappresenta l'agente eziologico a trasmissione sessuale più diffuso al mondo. Alcuni tipi di HPV sono definiti ad alto rischio oncogeno poiché associati all'insorgenza di neoplasie (cervice uterina, vulva, vagina, pene, ano, orofaringe).

La storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite e virus. Diversi studi hanno mostrato come l'infezione da HPV sia più comune nei soggetti con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale.

Dopo l'introduzione nel 1996 della terapia antiretrovirale combinata (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) l'incidenza di alcuni tumori HIV-correlati si è drasticamente ridotta; al contrario diversi studi hanno mostrato nei soggetti con infezione da HIV un aumento dell'incidenza del carcinoma anale e nessuna variazione significativa nell'incidenza del carcinoma della cervice uterina.

Il ruolo della vaccinazione anti-HPV è fondamentale nella popolazione HIV-positiva, benché non siano ancora disponibili studi clinici sull'efficacia del vaccino nel prevenire le neoplasie HPV-associate in soggetti con HIV/AIDS.

Donne e uomini con infezione da HIV, in particolare modo i soggetti MSM (men who have sex with men), andrebbero sottoposti regolarmente a programmi di screening per il carcinoma della cervice uterina e per il carcinoma dell'ano, indipendentemente dall'essere o meno in terapia antiretrovirale, dalla conta dei CD4+ e dal valore di HIV-RNA.

### Abstract

*Subjects with HIV infection are often affected by other sexually transmitted diseases (STDs). HIV may influence the clinical presentation, treatment outcome and progression of STDs; in the same way, the presence of a STD may affect the course of HIV infection.*

*Human Papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted agent worldwide. There are many types of HPV; high risk type are known causing cancer (uterine cervix, vulva, vagina, penis, anus, oropharynx).*

*The natural history of infection is strongly conditioned by the balance between host and virus. Several studies have shown that HPV infection is more common in subjects with HIV infection than in the general population.*

*After the introduction of Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) in 1996, the incidence of some HIV-related cancers drastically declined; in contrast, several studies have shown an increase in the incidence of anal cancer and no significant variation in the incidence of uterine cervix carcinoma in subjects with HIV infection. The role of HPV vaccination is crucial in the HIV-positive population, although clinical studies are not yet available on the vaccine efficacy in preventing HPV-associated neoplasms in HIV/AIDS patients.*

*HIV-positive women and men (especially men who have sex with men) should be followed closely to screen the presence of cervical and anal pre-cancerous and cancerous lesions, regardless of HAART treatment status, CD4+ T-cell count and viral load.*

### Introduzione

I soggetti con infezione da HIV sono spesso interessati da altre malattie trasmesse sessualmente (MTS). HIV può influire sulla presentazione clinica, sulla storia naturale e sull'esito del trattamento delle MTS; allo stesso modo, la presenza di una malattia a trasmissione sessuale può influenzare la trasmissione e l'andamento dell'infezione da HIV. Human Papilloma Virus (HPV) rappresenta l'agente eziologico a trasmissione sessuale più diffuso al

mondo; si stima infatti che fino all'80% della popolazione sessualmente attiva si infetti nel corso della vita.

HPV è un virus a DNA con un tropismo forte e selettivo per le cellule squamose epiteliali dell'epidermide e delle mucose. Ad oggi, sono stati identificati più di 200 genotipi di HPV, associati a tropismo tissutale e quadri clinici differenti.

Alcuni tipi di HPV sono definiti ad alto rischio oncogeno poiché associati all'insorgenza di neoplasie

(cervice uterina, vulva, vagina, pene, ano, orofaringe); i tipi maggiormente diffusi sono HPV 16 e 18.

Il virus si trasmette per via sessuale e attraverso il contatto diretto con cute o mucose. La trasmissione attraverso contatti genitali non penetrativi è possibile, pertanto l'uso del preservativo, sebbene riduca il rischio di infezione, non lo elimina totalmente (1). L'infezione da HPV, al pari di altre MTS, sembra incrementare il rischio di acquisire l'infezione da HIV (2). La storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite e virus. La maggior parte delle infezioni è transitoria e asintomatica perché il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di sviluppare un effetto patogeno. Il 60-90% delle infezioni da HPV, incluse quelle da tipi oncogeni, si risolve spontaneamente entro 1-2 anni dal contagio. Tuttavia, se l'infezione persiste, può manifestarsi con una varietà di lesioni della cute e delle mucose, a seconda del tipo di HPV coinvolto. In questo caso si può anche assistere allo sviluppo di lesioni precancerose che possono progredire fino al carcinoma. In caso di infezione persistente, il tempo che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose è di circa 5 anni, mentre la latenza per l'insorgenza del carcinoma può essere di decenni (3).

Il fumo di sigaretta, l'immunodepressione (HIV, terapia steroidea prolungata, trapianti, ecc), l'uso di contraccettivi orali, la presenza di altre MTS agiscono da cofattori nel processo di carcinogenesi (3,4). Diversi studi hanno mostrato come l'infezione da HPV sia più comune nei soggetti con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale (5). Si è ipotizzato che l'immunodeficienza conseguente all'infezione da HIV influenzi negativamente il tempo di eliminazione di HPV e che la conseguente infezione persistente favorisca quindi lo sviluppo di lesione displastiche (secondo la classificazione di Bethesda, 2001: HSIL: *high-grade squamous intraepithelial lesion*, LSIL: *low-grade SIL*) e la progressione verso il carcinoma. In diversi studi è emerso che bassi valori di CD4 + T e alti valori di HIV-RNA risultano indipendentemente associati a un'elevata incidenza di infezioni da HPV, a una ridotta *clearance* del virus, nonché allo sviluppo di displasia (6).

Dopo l'introduzione nel 1996 della terapia anti-retrovirale combinata (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) l'incidenza di alcuni tumori HIV-correlati, come il sarcoma di Kaposi e i linfomi non-Hodgkin si è drasticamente ridotta; al con-

trario diversi studi hanno mostrato nei soggetti con infezione da HIV un aumento dell'incidenza del carcinoma anale e nessuna variazione significativa nell'incidenza del carcinoma della cervice uterina (7).

### HIV, HPV e lesioni della cervice uterina

Il carcinoma della cervice uterina è il secondo tumore più frequente nella popolazione femminile, con circa 530.000 nuovi casi ogni anno in tutto il mondo. Più di 270.000 donne muoiono ogni anno a causa di questa patologia, di cui l'85% in Paesi a basso e medio reddito. In Europa si registrano 25.000 nuovi casi all'anno e circa 12.000 decessi (8).

L'HPV è stato riconosciuto come fattore necessario per lo sviluppo della neoplasia (9).

Il carcinoma della cervice uterina è stato inoltre identificato dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) come una patologia *AIDS-defining* ed è una delle più frequenti neoplasie AIDS-correlate nella popolazione femminile.

Uno dei principali studi che ha valutato l'aumento del rischio di infezione da HPV in soggetti con infezione da HIV è lo studio WIHS (*Women's Interagency HIV Study*), nel quale è stato arruolato un elevato numero di donne HIV-positive ( $n = 855$ ) e donne HIV-negative ( $n = 343$ ) (10). Lo studio ha dimostrato che l'incidenza di alterazioni citologiche cervicali in donne con infezione da HIV è più alta rispetto alla popolazione generale e che la prevalenza aumenta con il decremento del numero dei linfociti CD4+: dopo 3 anni di follow-up il 29% delle donne con infezione da HIV con CD4+ inferiori a 200 cell/mmc aveva sviluppato una displasia cervicale, mentre l'incidenza rimaneva più bassa nelle donne con CD4+ maggiori di 500 cell/mmc (6%) e nelle donne HIV-negative (5%). Inoltre nella popolazione con infezione da HIV era in misura maggiore diffusa la coinfezione con genotipi multipli di HPV.

Nelle donne HIV-positive si osserva inoltre una progressione più rapida verso le lesioni carcinomatose della cervice a partire da un'alterazione displastica e con maggior frequenza si ha una recidiva di neoplasia dopo trattamento, in particolare in pazienti con bassi valori di CD4+ (11).

Alcuni autori hanno mostrato come la neoplasia della cervice uterina rappresenta la principale indicazione all'isterectomia nelle donne con infezione da HIV (12). Un altro studio di prevalenza ha inoltre evidenziato che tra le donne coinfezionate HIV-HPV le alterazioni citologiche erano più spesso associate a ceppi di

HPV ad alto rischio differenti rispetto a quelli della popolazione generale (16 e 18), ed in particolare ai genotipi 52 e 58.

Questi risultati suggeriscono che l'infezione da HIV aumenta la suscettibilità di una donna all'infezione da HPV, facilita la capacità dell'HPV di persistere e può alterare la storia naturale di un'infezione da HPV preesistente (13).

### Screening del carcinoma della cervice

Alla luce di quanto appena evidenziato, lo screening del carcinoma della cervice dovrebbe essere parte della valutazione iniziale nelle pazienti con nuovo riscontro di infezione da HIV. Il test citologico di Papanicolaou (Pap-test) è la principale modalità di screening.

Negli Stati Uniti tale screening viene raccomandato congiuntamente dai CDC, dal National Institute of Health (NIH) e dall'HIV Medicine Association (HIV MA) e differisce in base all'età. Nelle donne con infezione da HIV con età inferiore a 30 anni, lo screening dovrebbe iniziare entro un anno dall'inizio dell'attività sessuale e non più tardi dei 21 anni di età. Se il Pap-test iniziale risulta normale andrebbe ripetuto dopo 12 mesi e nel caso di normalità andrebbe poi eseguito annualmente. Dopo tre Pap-test consecutivi normali, l'intervallo di screening può essere esteso a ogni tre anni. Nel caso di riscontro di ASCUS (*atypical cells of uncertain significance*), è indicata la ricerca di HPV-DNA (HPV-test); nel caso di positività di quest'ultimo è raccomandata l'esecuzione della colposcopia; nel caso di negatività del test HPV, il test di Papanicolaou andrebbe ripetuto ogni 6-12 mesi. In caso di riscontro di displasia sia a basso grado (LSIL) che ad alto grado (HSIL) è sempre raccomandata l'esecuzione diretta della colposcopia.

Nelle donne con infezione da HIV con età superiore a 30 anni, l'intervallo di screening e l'indicazione all'esecuzione della colposcopia sono le medesime consigliate per donne con età < 30 anni ad eccezione dei soggetti sottoposti sia a test citologico che HPV-DNA test. Infatti nel caso di negatività di entrambi i test l'intervallo di screening può essere prolungato a 3 anni. Nel caso di Pap-test normale associato ad HPV-test positivo per i genotipi ad alto rischio 16 e 18 è raccomandata comunque l'esecuzione della colposcopia.

Donne con infezione da HIV sottoposte ad isterectomia, in particolare pazienti con storia pregressa

di displasia cervicale, andrebbero sottoposte regolarmente all'esame citologico di *brushing* vaginale (14). Questo tipo di approccio allo screening del carcinoma della cervice è simile a quello proposto alle donne senza infezione da HIV. Le principali differenze riguardano l'età di inizio dello screening, l'intervallo di follow-up nel caso di test citologico ed HPV-test nella norma (più lungo nella popolazione generale) e il fatto di dover proseguire lo screening per tutta la vita nella popolazione coinfecta HIV-HPV rispetto alla popolazione generale, dove viene interrotto dopo i 65 anni.

L'HPV-test non è indicato nelle donne con età inferiore ai 30 anni a causa dell'alta prevalenza dell'infezione in questa popolazione.

Le ultime linee Guida dell'European AIDS Clinical Society raccomandano un programma di screening simile a quello consigliato dai CDC americani (15,16). Anche le linee Guida Italiane del 2016 sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 concordano con tali indicazioni, con l'eccezione dell'intervallo di screening: viene comunque consigliata una tempistica di screening annuale anche nel caso di due Pap-test consecutivi negativi (17).

Diversamente dal carcinoma anale, è già stato ampiamente dimostrato che lo screening del carcinoma della cervice sia uno screening efficace, in grado di ridurre notevolmente la mortalità per questa patologia.

L'approccio al trattamento delle displasie e del carcinoma della cervice uterina nelle donne con infezione da HIV è il medesimo utilizzato per la popolazione generale. L'utilizzo di terapie topiche, come il 5-fluorouracile (5-FU), è raccomandato come terapia adiuvante alle procedure di escissione/ablazione per ridurre il rischio di recidive di displasie ad alto grado dopo il trattamento, maggiore nelle donne con infezione HIV-HPV (18).

### HIV, HPV e lesioni anali

L'incidenza del carcinoma squamo cellulare dell'ano ha subito un aumento negli ultimi 25 anni; recenti studi hanno dimostrato che è tra la più frequenti neoplasie non-AIDS definenti (7).

Nella popolazione generale l'incidenza è di circa 2 casi per 100.000 persone-anno. L'incidenza attuale nella popolazione omosessuale (*men who have sex with men, MSM*) con infezione da HIV è stimata essere almeno due volte quella della popolazione MSM senza infezione da HIV; lo studio multi-coorte NA-ACCORD

riporta i seguenti tassi di incidenza: 131 casi per 100.000 persone/anno negli MSM HIV-positivi, 46 casi per 100.000 persone/anno negli uomini non MSM HIV-positivi (19).

Come per il carcinoma della cervice uterina l'infezione da HPV è il principale fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma squamoso dell'ano. In una metanalisi che include dati da 53 differenti studi la prevalenza di HPV anale è risultata statisticamente maggiore nei pazienti con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale, in particolare la prevalenza di genotipi HPV ad alto rischio. Inoltre l'infezione da HIV è risultata essere associata a un'aumentata prevalenza di displasia anale, sia a basso che ad alto grado (20).

Lo sviluppo di displasia a sua volta sembra essere correlata a diversi altri fattori: l'elevata frequenza di rapporti sessuali non protetti, in particolare modo nella popolazione MSM, la coinfezione con multipli genotipi di HPV, bassi valori di CD4+ ed un'alterata risposta immunitaria mucosale che faciliterebbe la persistenza e la replicazione di HPV (20). Tuttavia, altri studi non hanno rilevato alcuna associazione tra il rischio di sviluppare carcinoma anale e i livelli di CD4+ (22).

Altri fattori di rischio che sembrano influenzare lo sviluppo di alterazioni citologiche anali nella popolazione maschile con infezione da HIV sono i seguenti: storia di condilomi/verruche genitali, l'utilizzo di sostanze stupefacenti iniettabili ed il fumo di sigaretta (23).

Dato meno noto è che anche le donne con infezione da HIV hanno un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare una patologia perianale ed anale HPV-relata (24).

Uno studio mostra che l'infezione anale da HPV sembra essere frequente almeno quanto l'infezione cervicale nelle donne HIV-positive (25); in questa popolazione i fattori di rischio per lo sviluppo di displasia anale sono una concomitante displasia cervicale e/o vaginale, bassi valori di CD4+, alti livelli plasmatici di HIV-RNA, storia di rapporti recettivi anali (26), storia di carcinoma della cervice uterina e carcinoma della vulva e l'immuno-depressione iatrogena, come quella che segue ai trapianti di organo solidi (27).

### Screening del carcinoma anale

Al momento non esiste un consenso per quanto riguarda lo screening del carcinoma squamoso

dell'ano, che avrebbe come obiettivo quello di identificare e trattare le displasie prima dello sviluppo di carcinoma.

Il tasso di progressione da HSIL a carcinoma non è ben definito e gli studi finora condotti hanno prodotto risultati discordanti: 10% in 5 anni vs 0,2% l'anno (28). Inoltre, data la mancanza di dati di studi clinici randomizzati, ad oggi non è noto se il trattamento delle displasie anali sia effettivamente efficace nel ridurre l'incidenza del carcinoma anale, al contrario dello screening della cervice, di cui vi è una già dimostrata efficacia.

A tal proposito è al momento in corso un importante studio prospettico randomizzato supportato dallo United States National Cancer Institute e dal National Institutes of Health Office of AIDS Research, l'Anal Cancer/HSIL Outcomes Research (ANCHOR).

Considerando i parallelismi con la storia naturale del carcinoma cervicale, l'esplorazione rettale digitale, l'esame citologico di brushing rettale o Pap-test anale (con o senza HPV-DNA test) e l'anoscopia ad alta risoluzione (high resolution anoscopy: HRA) sono stati proposti in varie combinazioni per lo screening del carcinoma anale.

L'NIH (National Institutes of Health) e l'HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America consigliano lo screening in pazienti con infezione da HIV ad alto rischio: MSM, donne con storia di rapporti recettivi anali o con anomalie al Pap-test cervicale e soggetti con storia di condilomatosi ano-genitale (29). Le linee guida EACS e le linee guida italiane del 2016 sulla gestione dell'infezione da HIV-1 forniscono indicazioni simili; in particolare le linee guida italiane raccomandano un ancor più stretto follow-up dei pazienti a rischio, con uno screening da eseguire annualmente solo nel caso di due Pap-test anali consecutivi negativi.

L'esame citologico di *brushing* rettale è lo strumento di screening primario per l'identificazione delle lesioni anali HPV-relate. Tuttavia l'accuratezza diagnostica della citologia anale non è stata valutata in maniera sistematica. La citologia ha una sensibilità e una specificità che variano rispettivamente dal 61 al 93% e dal 32 al 67%, inferiori rispetto all'esame istologico (30).

Nel caso di riscontro di atipie citologiche (sia di basso che di alto grado) è indicata l'esecuzione di HRA; tale procedura, al pari della colposcopia,

permette di poter meglio visualizzare le lesioni caratterizzate da anomalie cellulari e quindi ottenere campioni bioptici per una successiva valutazione istopatologica. Le limitazioni del suo impiego nella pratica clinica sono rappresentate dall'alto costo e dalla mancanza di personale formato nel suo utilizzo. La biopsia guidata da HRA è considerata il *gold standard* per la diagnosi di displasia e carcinoma squamoso dell'ano.

Ad oggi il test per la ricerca di HPV-DNA a livello anale non è ancora un test clinico standardizzato e ha un valore limitato per lo screening primario a causa dell'alta prevalenza dell'infezione da HPV. Si ritiene possa essere utile per identificare lesioni pre-cancerose rilevando HPV ad alto rischio.

Sono disponibili solo dati limitati che mettono a confronto l'efficacia delle diverse modalità di trattamento delle displasie anali HPV-relate (terapia topica con acido tricloroacetico, terapia immuno-modulante con imiquimod, coagulazione a raggi infrarossi, escissione chirurgica, ecc), così come non esiste un consenso circa la frequenza ottimale del follow-up e la gestione delle lesioni non trattate.

Nessuna terapia specifica si è dimostrata in modo inequivocabile più efficace rispetto alle altre ed i trattamenti attualmente utilizzati sono tutti associati ad elevato rischio di recidiva.

Per i soggetti con HSIL non trattati viene raccomandato comunque un stretto monitoraggio clinico e la ripetizione di HRA ogni 3-4 mesi. La frequente rivalutazione è fondamentale: nel caso di sviluppo di carcinoma, la neoplasia verrebbe riscontrata in una fase precoce e pertanto altamente curabile (29).

### Il ruolo della terapia antiretrovirale

Le patologie HPV-correlate continuano ad avere un impatto importante nella popolazione con infezione da HIV, nonostante l'avvento della terapia antiretrovirale. Si era ipotizzato che l'immuno-ricostruzione associata alla terapia potesse ridurre il rischio di persistenza d'infezione da HPV e quindi lo sviluppo di lesione precancerose e tumorali; tuttavia i dati a disposizione sono al momento contrastanti.

Diversi studi hanno dimostrato che in donne che assumono HAART, vi è una maggiore probabilità di clearance di HPV ad alto rischio a livello cervicale e che la progressione delle lesioni da LSIL ad HSIL sembra essere ridotta (31).

Al contrario, da altre analisi viene segnalato come le lesioni precancerose cervicali tendano a persistere e progredire indipendentemente dall'uso della terapia (32). Palefsky *et al.* hanno dimostrato che l'uso della HAART è indipendentemente associato a un rischio ridotto per lo sviluppo del carcinoma cervicale, ma non per quello anale (31).

Pertanto si è ipotizzato che l'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti HIV-positivi in terapia antiretrovirale possa far sì che le lesioni displastiche abbiano più tempo per evolvere in neoplasia, spiegando così l'incremento d'incidenza del carcinoma anale. La non completa efficacia della HAART nei confronti delle patologie HPV-correlate potrebbe quindi trovare diverse spiegazioni (6):

**1)** l'infezione da HPV è principalmente controllata da una risposta immunitaria locale; l'immunodeficienza HIV-correlata porterebbe a una perdita irreversibile dell'immunità HPV-specifica, già di per sé non ottimale nella popolazione generale, nonostante la terapia HAART sia in grado di migliorare la risposta immunitaria sistemica.

**2)** nell'epitelio, nel corso del tempo, si verificano gravi alterazioni molecolari dovute alla prolungata esposizione all'azione oncogenica di HPV, tali da consentire la continua proliferazione cellulare e la progressione della carcinogenesi, nonostante la terapia antiretrovirale sia in grado di ricostituire la risposta HPV-specifica.

È importante sottolineare che, come nella popolazione generale, le displasie HPV-relate, in particolare quelle a basso grado, possono regredire spontaneamente anche nell'ambito della co-infezione con HIV. La probabilità di regressione spontanea è dipendente dallo stato viro-immunologico del paziente (33).

### La vaccinazione anti-HPV

Il ruolo della vaccinazione anti-HPV è fondamentale nella popolazione HIV-positiva anche se è importante ricordare che la vaccinazione non comporta variazioni del programma di screening.

Sono stati sviluppati al momento tre differenti tipi di vaccini, che forniscono una potenziale copertura verso i genotipi responsabili del 70% dei carcinomi HPV-correlati:

**1)** Vaccino bivalente (HPV 16,18)

**2)** Vaccino quadrivalente (HPV 6,11,16,18)

**3)** Vaccino nonavalente (HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58)

Diversi studi hanno documentato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino quadrivalente nella popolazione HIV-positiva, sia maschile che femminile, anche se con riscontro di titoli anticorpali generalmente più bassi rispetto a quelli ottenuti nei pazienti HIV-negativi. La terapia antiretrovirale sembra incrementare la risposta immunitaria alla vaccinazione (34).

Non vi è attualmente una forte evidenza sull'azione terapeutica nei confronti di infezioni o di lesioni precancerose preesistenti alla vaccinazione. Inoltre non sono ancora disponibili studi clinici sull'efficacia del vaccino nel prevenire le neoplasie HPV-associate in soggetti con HIV/AIDS.

Tuttavia ad oggi, nonostante tali limitazioni, le Linee Guida dei CDC, EACS ed italiane raccomandano la vaccinazione per HPV nei pazienti con infezione da HIV, pur considerando che l'efficacia del vaccino in questa popolazione è ancora dibattuta.

## Conclusioni

Diversi meccanismi possono spiegare l'elevata prevalenza e la maggiore aggressività delle malattie

associate ad HPV nei pazienti con infezione da HIV: i diffusi comportamenti sessuali a rischio che caratterizzano questa popolazione, l'alterata risposta immunitaria, l'interazione diretta tra i due virus con una conseguente maggior instabilità cromosomica (6).

Pertanto donne e uomini con infezione da HIV (in particolare modo i soggetti MSM), andrebbero sottoposti regolarmente a programmi di screening per il carcinoma della cervice uterina e per il carcinoma dell'ano, indipendentemente dall'essere o meno in terapia antiretrovirale, dalla conta dei CD4+ e dal valore di HIV-RNA.

Poiché esistono informazioni limitate sulla storia naturale e sul tasso di progressione delle displasie HPV-correlate nei pazienti con infezione da HIV, in particolare modo per le lesioni anali, sono necessari ulteriori studi longitudinali di follow-up a lungo termine, anche al fine di poter meglio definire il ruolo della terapia antiretrovirale in questo contesto.

Inoltre la prevenzione delle patologie HPV-relate attraverso l'utilizzo della vaccinazione dovrebbe essere un altro importante aspetto della cura del paziente con infezione da HIV. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Trottier H, Franco EL. *The epidemiology of genital human papillomavirus infection*. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 1): S1-15.
2. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. *Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases*. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 5): F12-23.
3. Baseman JG, Koutsky LA. *The epidemiology of human papillomavirus infections*. *J Clin Virol* 2005; 32S: S16-S24.
4. Chelimo C, Woulde TA, Cameron LD, Elwood JM. *Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer*. *J Infection* 2013; 66: 207-17.
5. Blitz S, Baxter J, Raboud J, et al. *Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women*. *J Infect Dis* 2013; 208: 454-62.
6. Palefsky J. *Biology of HPV in HIV infection*. *Adv Dent Res*. 2006; 19: 99-105.
7. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. *Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992-2003*. *Ann Intern Med*. 2008; 148:728-36.
8. *HPV surveillance and monitoring meeting 6-7 may 2009*, Geneva, WHO.
9. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ et al. *Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases*. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: S65-81.
10. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, et al. *Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results*. *JAMA* 2005; 293: 1471-6.
11. Maiman M, Fruchter RG, Guy L, Cuthill S, Levine P, Serur E. *Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma*. *Cancer* 1993; 71:402-6.
12. Massad LS, Evans C, Weber K, et al. *Hysterectomy among women with HIV: indications and incidence*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 566-8.
13. Fife KH, Wu JW, Squires KE, Watts DH, Andersen JW, Brown DR. *Prevalence and persistence of cervical human papillomavirus infection in HIV-positive women initiating highly active antiretroviral therapy*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51: 274-82.
14. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al. *Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e1.
15. *Cervical cancer screening with the HPV test and the Pap test in women ages 30 and older*. *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Cancer Prevention and Control*. [https://www.cdc.gov/cancer/cervical/pdf/HPV\\_Testing\\_2012](https://www.cdc.gov/cancer/cervical/pdf/HPV_Testing_2012). Ultimo accesso in data 19 novembre 2017.

16. *European AIDS Clinical Society Guidelines*. Version 9.0, October 2017. <http://www.eacsociety.org/files/guidelines>. Ultimo accesso in data 19 novembre 2017.
17. Antinori A, Di Biagio A, Marcotullio S et al. *Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons*. Update 2016. *New Microbiol*. 2017; 40: 86-98.
18. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Raftery AT, et al. *Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients*. *Br J Surg* 1994; 81: 365-7.
19. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. *Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America*. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1026-34.
20. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. *Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Oncol* 2012; 13: 487-500.
21. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. *Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study*. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 896-905.
22. Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al. *Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection*. *J Clin Oncol* 2009; 27: 884-90.
23. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. *Anal cytological abnormalities and anal HPV infection in men with Centers for Disease Control group IV HIV disease*. *Genitourin Med* 1997; 73: 174-80.
24. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, et al. *HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study*. *Lancet* 2002; 359: 108-13.
25. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, et al. *Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women*. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 843-9.
26. Hessel NA, Holly EA, Efrid JT, et al. *Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women*. *AIDS* 2009; 23: 59-70.
27. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Raftery AT, et al. *Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients*. *Br J Surg* 1994; 81: 365-7.
28. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, et al. *Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia*. *ANZ J Surg* 2006; 76: 715-7.
29. Park IU, Palefsky JM. *Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men*. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12: 126-33.
30. Nathan M, Singh N, Garrett N. *Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings*. *AIDS* 2010; 24: 373-3.
31. Heard I, Palefsky J, Kazatchkine M. *The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases*. *Antivir Ther*. 2004; 9: 13-22.
32. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. *HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy*. *Eur J Cancer Prev*. 2008; 17: 545-54.
33. Tong WWY, Hillman RJ, Kelleher AD, Grulich AE, Carr A. *Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV-infected adults*. *HIV Med*. 2014; 15: 65-76.
34. Goncalves PH, Montezuma-Rusca JM, Yarchoan R, Uldrick TS. *Cancer prevention in HIV-infected populations*. *Semin Oncol*. 2016; 43: 173-88.