



XXXVIII
SABATO DELL'ANDROLOGIA

COLLOQUI IN PMA
TRA GINECOLOGI,
BIOLOGI E ANDROLOGI

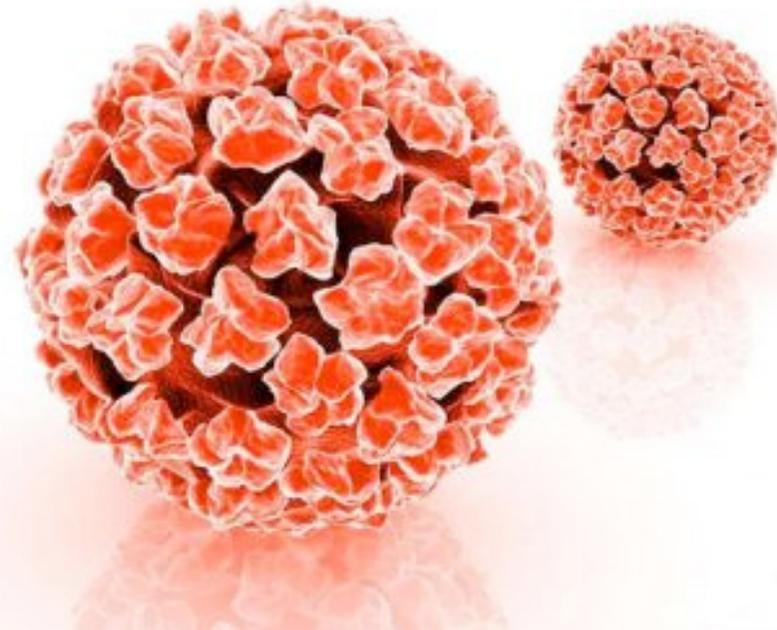
17 FEBBRAIO 2018
PADERNO DUGNANO

Clinica San Carlo - Via Ospedale, 21
(Auditorium del Nuovo Ospedale)

CON IL PATROCINIO DI S.I.R.U.



HPV e spermatozoi in PMA: fact or fiction?



Andrea Cocci
Dipartimento di Urologia
AOU Careggi
Università degli studi di Firenze

HUMAN PAPILLOMA VIRUS

Agente patogeno	Malattia	Quadro clinico	
		Uomo	Donna
HIV	AIDS	Immunodeficienza acquisita e patologie correlate	Immunodeficienza acquisita e patologie correlate
Herpes simplex HSV1 e HSV2	Herpes genitale	Lesioni vescicolari e ulcerative regione genitale e anale	Lesioni vescicolari e ulcerative regione genitale e anale
Papillomavirus umano HPV	Condilomi	Condilomi del pene , area genitale e regione anale	Condilomi area genitale e regione anale
Epatite HAV, HBV, HCV	Epatite	Epatite acuta e cronica, cirrosi epatica, neoplasia del fegato	Epatite acuta e cronica, cirrosi epatica, neoplasia del fegato
Poxvirus	Mollusco contagioso	Noduli ombelicati genitali e/o extragenitali	Noduli ombelicati genitali e/o extragenitali

HUMAN PAPILLOMA VIRUS

- I Papilloma virus rappresentano una famiglia di oltre 100 tipi di virus, di cui 1/3 con tropismo per gli epitelii genitali
- L'infezione da HPV è più frequente nella popolazione femminile.
- **HPV 6** e **HPV 11**, a “basso potenziale” sono responsabili di circa il 90% dei papillomi genitali riscontrabili nell'uomo.
- Altri HPV, particolarmente **HPV 16** e **HPV 18**, sono ad **alto potenziale oncogenico** e sono identificati nel 70,71% dei carcinomi della cervice uterina , ma sono anche associati con il tumore del pene, della vulva, della vagina e del canale anale.

PREVALENZA HPV IN UOMINI E DONNE

- La relativa scarsità di studi epidemiologici condotti sugli uomini rende difficile valutare la percentuale di uomini affetti da HPV
- Ampio range di variabilità della prevalenza riportata dalla letteratura scientifica (1,3%-73,9%)
- Si stima che fino all'80% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della propria vita
- Il 65-70% dei soggetti di sesso maschile contrae un'infezione con uno o più ceppi
- Un numero crescente di lavori ha verificato la presenza dell'HPV-DNA nel liquido seminale

[Hum Reprod.](#) 2014 Apr;29(4):640-51. doi: 10.1093/humrep/det453. Epub 2013 Dec 22.

Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis.

[Laprise C](#)¹, [Trottier H](#), [Monnier P](#), [Coutlée F](#), [Mayrand MH](#).

[+](#) **Author information**

Abstract

STUDY QUESTION: What is the prevalence of human papillomavirus (HPV) in semen?

SUMMARY ANSWER: HPV is present in the semen of asymptomatic men, with a pooled prevalence in a random effects meta-analysis of populations seeking fertility evaluation/treatment of 16%, versus 10% in other populations.

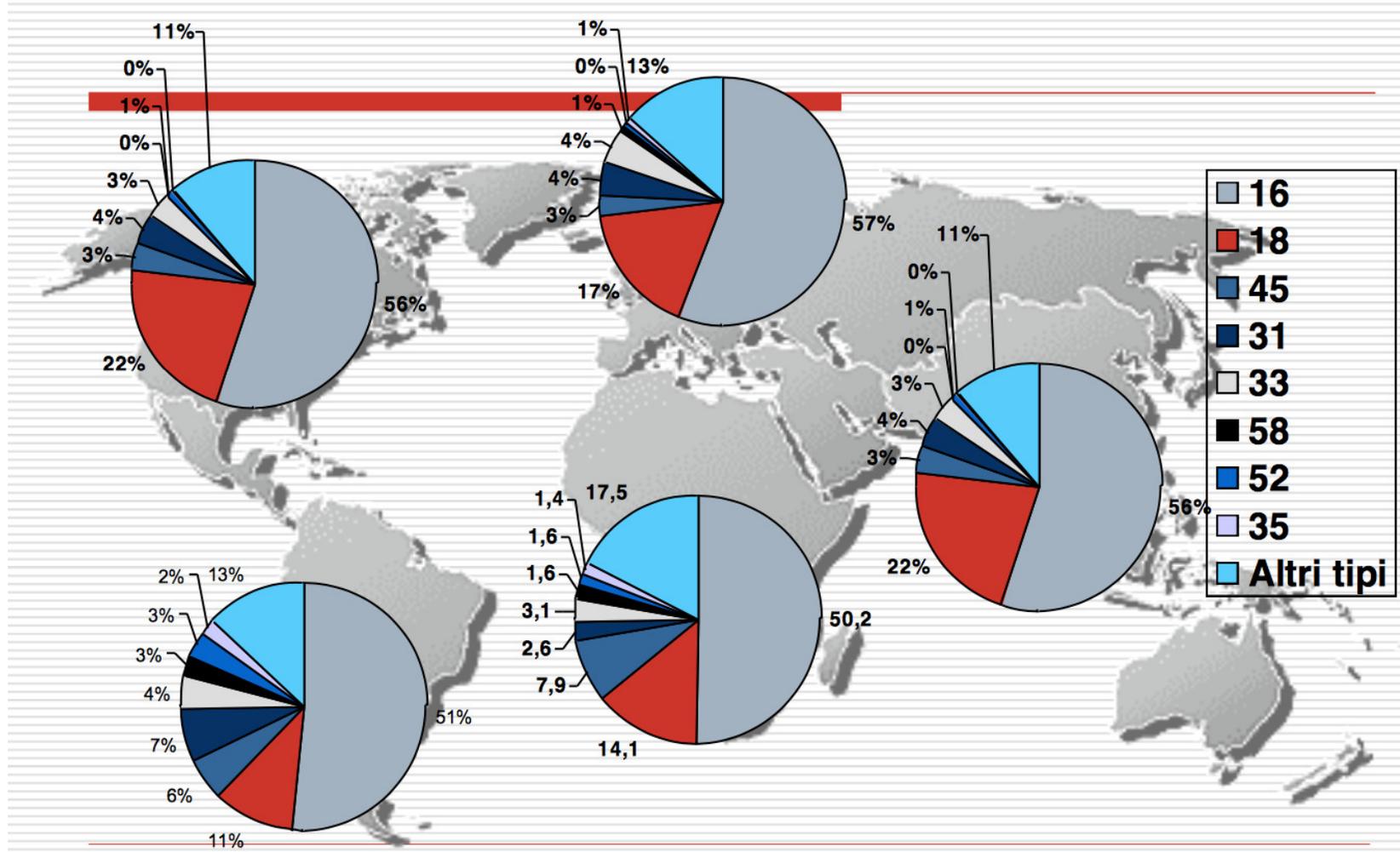
Differenze nei due sessi

	Donna	Uomo
Prevalenza globale	Percentualmente più bassa	Percentualmente più elevata
Influenza dell'età	•Picco sino ai 25-30 anni •Declino fino all'età perimenopausale seguito da un secondo picco	•Non c'è picco in età più giovane •Manca la tendenza al declino con l'età
Acquisizione ceppi oncogeni	Maggiore probabilità di ceppi oncogeni	Stessa probabilità di contrarre un ceppo oncogeno o non oncogeno
Durata dell'infezione	Maggior durata dei ceppi oncogeni	Analoga durata
Clearance dell'infezione	Più lenta	Rapida

- La differenza nei due sessi è dovuta alla diversa interazione virus-ospite, diversità anatomico-funzionali, maggiore risposta immunitaria nella donna

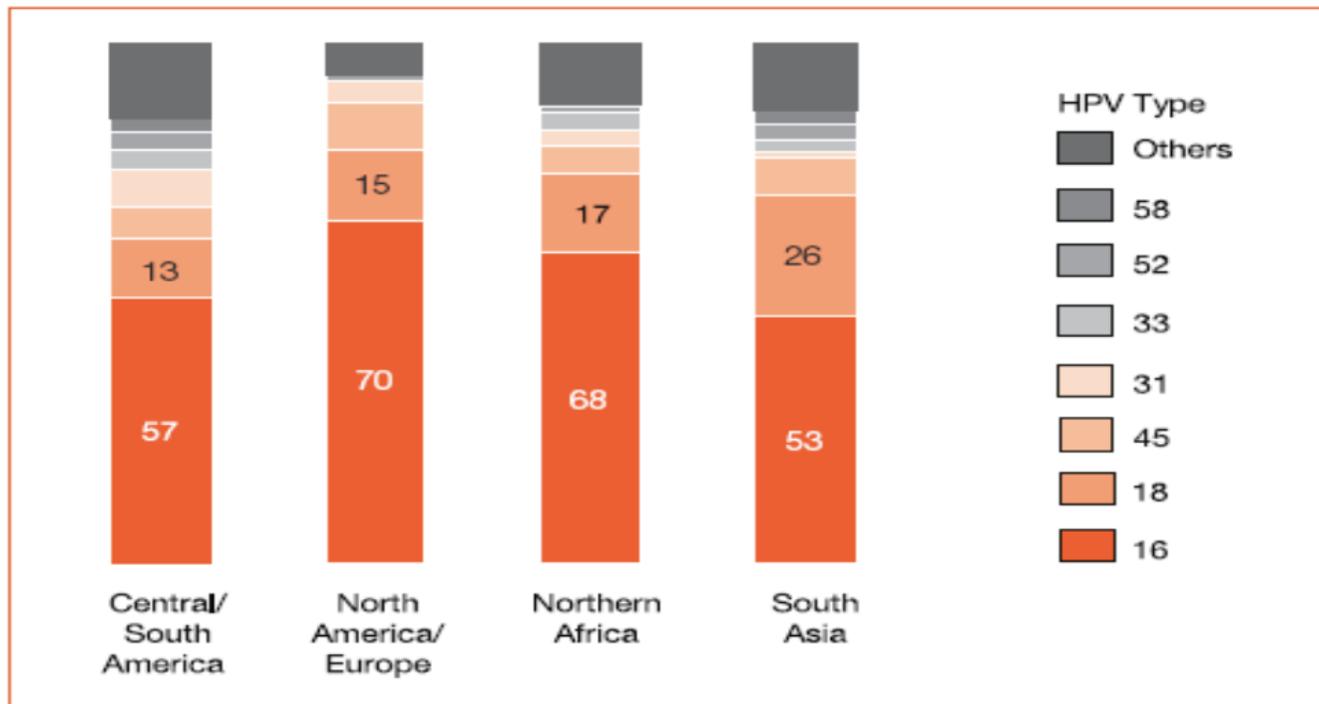
DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DELL'INFEZIONE

Tipi di HPV associati a carcinoma della cervice



Prevalenza dei diversi tipi di HPV per regione OMS

Figure 2. Prevalence (%) of different HPV types among women with cancer, by region



Source of data: Muñoz N et al. Against which human papillomavirus type shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International Journal of Cancer*, 2004, 111:278–285.

Prevalenza HPV in Italia

▶ popolazione generale (1990-2004):

- ✓ Torino 1025 donne 25-70 anni screening prevalenza 8,8%
- ✓ Brescia 1500 donne 18-63 anni controlli ginecologici prevalenza 6,6%
- ✓ Genova 503 donne screening prevalenza 15,9%
- ✓ Roma 753 donne 17-57 anni controlli ginecologici prevalenza 18,3%

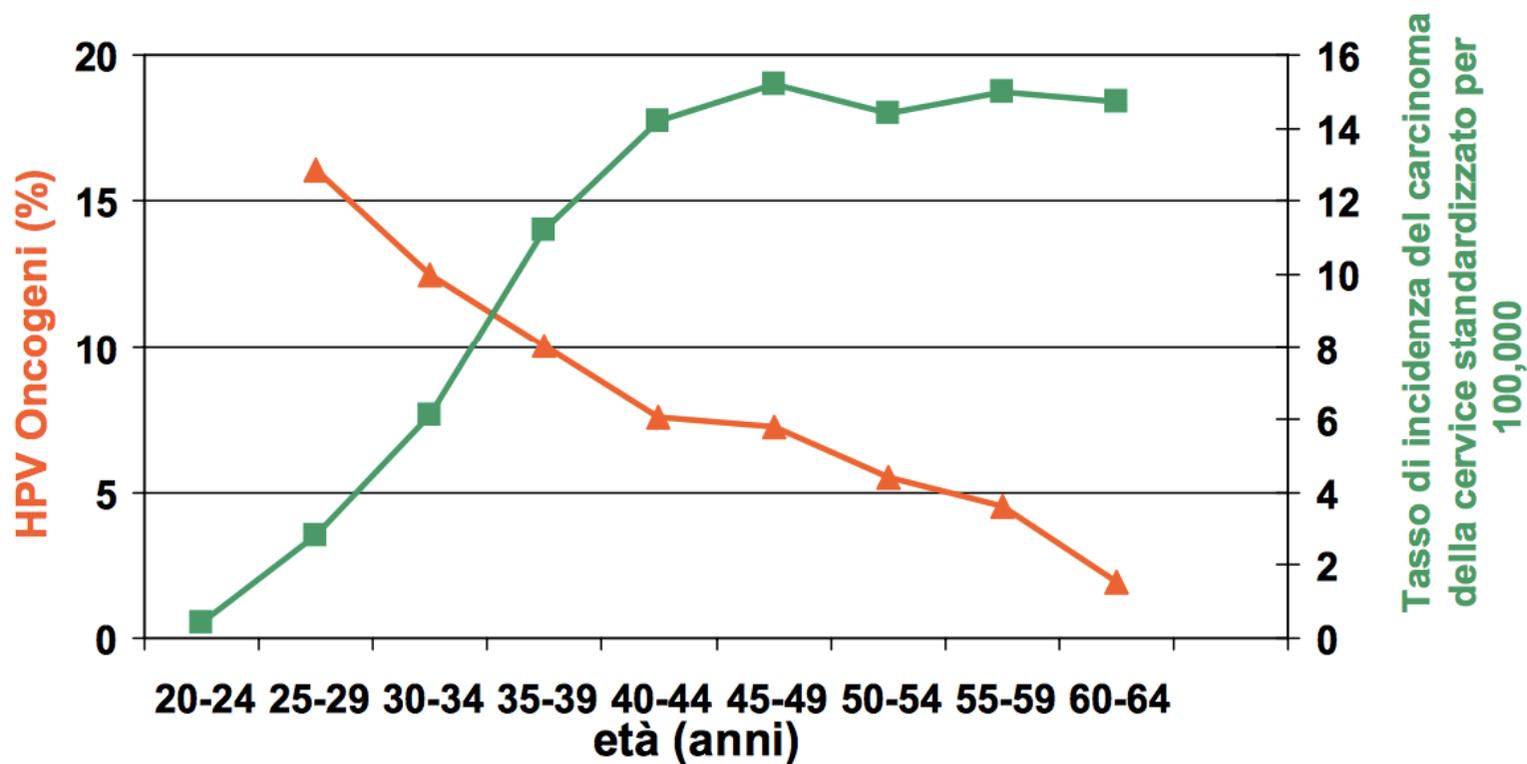
▶ donne con citologia anormale (1995-01):

- ✓ Vicenza 15-60 anni prevalenza 35,3%
- ✓ Catania prevalenza 53,9%

▶ donne con CIN2+ (2000-01):

- ✓ Firenze prevalenza 97,5%

Incidenza età-specifica di CC e prevalenza di infezione HPV per età in Italia



Fonti: AIRT 2006 e Ronco 2005

Incidenza dell'HPV negli uomini divisi per età



- In Italia l'ISS ha mostrato la prevalenza della condilomatosi nel sesso maschile, soprattutto tra i giovani (età < 25 anni con trend raddoppiato tra il 2004 e il 2008)
- Dai dati del Sistema di Sorveglianza Sentinella delle IST(1991-2009), i condilomi ano-genitali risultano le IST più frequentemente riscontrate (28.250 casi, 35,9% del totale) con una maggiore incidenza nei soggetti di età compresa tra i 15 e i 24 anni

?

Incidenza dell'infertilità negli uomini divisi per età



- Circa il 35% dei casi di infertilità ha una causa maschile
- L'età maschile incide sulla fertilità
- **In un uomo di 50 anni rispetto a un uomo di 30:**
 - ha dal 3% al 22% in meno di volume dell'eiaculato
 - la concentrazione di spermatozoi all'interno sperma diminuisce del 37%
 - la motilità degli spermatozoi diminuisce da 4% a 18%.

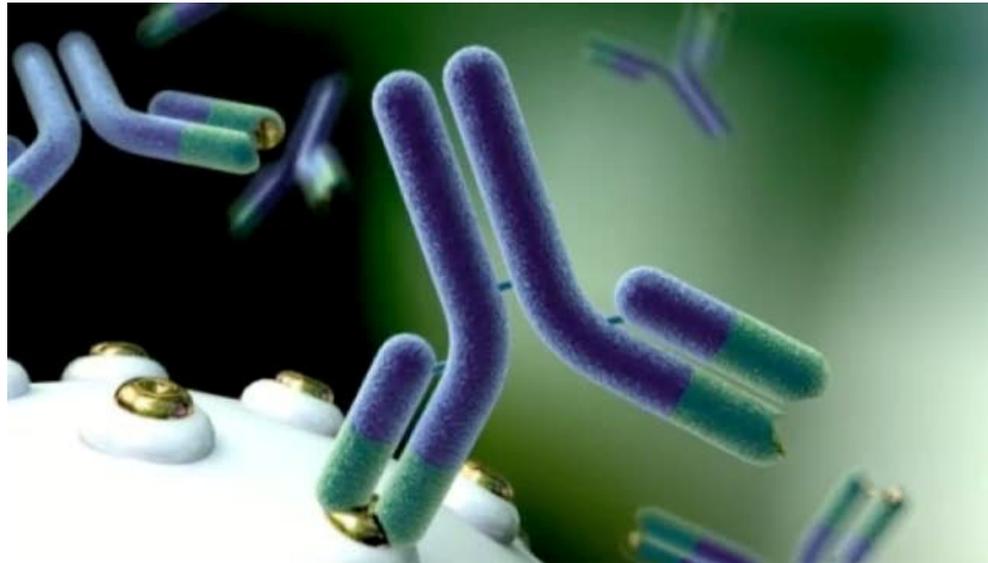
Fertil Steril. 2003 Jun;79 Suppl 3:1520-7.

Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age.

Hassan MA¹, Killick SR.

Metodi per l'individuazione del HPV-DNA: tecniche immunocitochimiche

- Ab monoclonali o policlonali
- Sensibilità non ottimale (ad es. nei casi in cui gli Ag del capside non sono espressi).



Metodi per l'individuazione del HPV-DNA: tecniche molecolari

Tecniche	Descrizione	Commenti
Southern Blot	Ibridiz su DNA digerito su un supporto	Specificità molto alta, molto laborioso
Dot Blot (es Virapap/Viratype)	Ibridiz su DNA purificato su filtro	Alta specificità, laborioso
Ibridazione in Situ (ISH) (es INFORM HPV III)	Ibridiz diretta su cellule o tessuti	Conservazione della morfologia, (1-2 copie HPV su SiHa cell)
 Hybrid Capture II	Ibridiz liquida con RNA probes	Amplificazione del segnale
 PCR (es Amplicor test, LIPA, Real-time)	Amplificazione di DNA in vitro	Amplificazione target

Conseguenze dell'infezione da HPV

- Lesione **asintomatica, latente o sub-clinica**: il maschio è un **"portatore sano"** e funge da serbatoio-carrier contribuendo così allo sviluppo di patologie HPV-correlate nella donna
- Lesione **cl clinicamente manifesta**: condilomi acuminati (frequenti), forme tumorali nell'area ano-genitale e orofaringea (rare), papillomi faringei (uomo 10,1% vs donna 3,4%)

I ceppi prevalenti sono HPV 6 e HPV 11 e rappresentano oltre il 90% delle manifestazioni condilomatose.

Association of Biomedical Andrologists. UK guidelines. Hum Fertil 2008; 11: 201-10

DISTRIBUZIONE DELLE NEOPLASIE HPV-CORRELATE NELL'UOMO

- 80-90% delle neoplasie anali
- 50% delle neoplasie del pene
- 45-90% delle neoplasie della testa e del collo, comprese cavità orale, lingua, orofaringe
- Rapporto di prevalenza uomo/donne per tumori orofaringei è di 4 a 1

Dati sulle coperture vaccinali aggiornati al 31 Dicembre 2015 (Ministero della Salute)

- I dati 2015 mostrano un leggero decremento nell'ultimo anno, visibile se si confrontano i dati delle rilevazioni 2014 della corte 2000 (1 dose, 75,2%, ciclo completo 70,8%) con quelli delle rilevazioni 2015 della corte 2001 (1 dose, 73,1%, ciclo completo 70%)
- I dati relativi alle coorti più vecchie (1997-2001) per le quali l'offerta vaccinale si mantiene gratuita in quasi tutte le Regioni fino al compimento del diciottesimo anno, si attestano su una copertura del 73-76% per almeno una dose di vaccino e del 70-72% per ciclo completo; circa il 4% delle ragazze di ogni coorte ha iniziato ma non completato il ciclo vaccinale
- la copertura di ogni coorte continua ad essere monitorata annualmente e si nota un graduale aumento, proprio per effetto del recupero di ragazze vaccinate in ritardo

Dati sulle coperture vaccinali aggiornati al 31 Dicembre 2015 (Ministero della Salute)

- La copertura vaccinale media per HPV nelle ragazze è discreta se si confrontano i dati con altre nazioni europee, ma ben al di sotto della soglia ottimale prevista dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (95%)
- Nel nuovo [Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019](#) e nei nuovi LEA (di cui è attesa la pubblicazione in Gazzetta ufficiale) la vaccinazione gratuita nel corso del dodicesimo anno di età è prevista anche per i maschi; l'offerta attiva, tuttavia, potrebbe raggiungere la piena operatività nel corso del 2018.

VACCINAZIONE

- L'unico vaccino attualmente disponibile è lo stesso utilizzato per la vaccinazione delle donne



- Vaccino quadrivalente (genotipi 16/18/6/11)
- Somministrato in 3 dosi IM (0, 2 e 6 mesi)
- Ajuvante: alluminio

VACCINAZIONE

- 
- In alcuni studi è stata dimostrata un'efficacia profilattica per le lesioni genitali fino al 90,4%
 - La durata della protezione risulta simile tra uomo e donna, suggerendo la possibilità di vaccinare i maschi tra i 9 e i 15 anni di età
 - In prospettiva, la vaccinazione del maschio risulterebbe efficace anche quando la copertura vaccinale femminile risultasse essere bassa (< 50%)

VACCINAZIONE

- Attualmente in Italia viene proposta la vaccinazione a tutte le bambine e bambini prima dell'inizio dell'attività sessuale (12 anni), e a tutte le donne non vaccinate in precedenza fino all'età di 26 anni
- Tuttavia essendo i genotipi di HPV individuati più di 100, questi vaccini non potranno consentire la debellazione completa delle infezioni da HPV.



Cervarix
Protect your world.

Could CERVARIX™ be right for you? Who is at risk for developing Cervical Cancer? How can I protect against the risk of developing Cervical Cancer? What do I need to know about CERVARIX™?

Protect your world against the risk of developing Cervical Cancer with CERVARIX™.

Hopes. Dreams. Plans. Aspirations. They're what you work for. They're what you live for. And they're worth protecting – in every way you can.

Introducing CERVARIX™. A new vaccine designed to provide long-lasting protection against the risk of developing Cervical Cancer.

CERVARIX™ has been approved for use in Canada for girls and women aged 10 to 25.

Capture your dreams. Grab hold of your futures. Thrive. CERVARIX™. Protect your world.

Ask your doctor today about CERVARIX™.
CERVARIX™ offers long-term protection against the risk of developing Cervical Cancer.

Legal Information | References | Important Safety Information | Privacy Policy

Copyright © 2013 GlaxoSmithKline Inc. All rights reserved. The content of this website is for informational only and does not constitute an offer or constitute the basis of any medical advice. This site does not constitute an offer. Please see the legal disclaimer in the footer of this site. All trademarks are the property of their respective owners. This website is not intended to be used for medical advice. For more information, please contact your doctor. For more information, please visit www.cervarix.com.



- Vaccino bivalente (16/18)
- Somministrato in 3 dosi IM (0,1 e 6 mesi)

Infertilità ed HPV

- HPV è stato rilevato nel liquido seminale **fino al 10%** degli uomini asintomatici sessualmente attivi
- HPV si lega agli spermatozoi e vi resta adeso
- L' infezione da HPV può colpire anche l' uretra, dotti deferenti, epididimo e testicoli¹
- In uomini HPV-positivi alcuni parametri del liquido seminale, inclusa la vitalità spermatica, la morfologia normale e la motilità rapida progressiva sono risultati significativamente ridotti²
- Uno studio ha dimostrato che coppie infertili con infezione da HPV hanno un più alto tasso di aborti, nell'ambito di un percorso di PMA³
- Gli spermatozoi infettati sono comunque in grado di fertilizzare gli ovociti ma trasportano anche il DNA virale, tanto da far produrre all'ovocita le proteine virali, interferendo con lo sviluppo e la sopravvivenza embrionale

¹Rintala MA, Pollanen PP, Nikkanen VP, Grenman SE, Syrjanen SM. Human papillomavirus DNA is found in the vas deferens. J Infect Dis 2002; 185: 1664–7.

²Yang Yang, Chan-Wei Jia, Yan-Min Ma, Li-Ying Zhou and Shu-Yu Wang. Correlation between HPV sperm infection and male infertility. Asian Journal of Andrology (2013) 15, 529–532

³Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, Ruvo G, Fiorentino FP et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. Fertil Steril 2011; 95: 1845–8.

DNA spermatico ed infezione da HPV: miti ed evidenze

- L'HPV-51 e 52 risulta essere frequente nel partner maschile delle coppie infertili
- Un recente studio ha analizzato un campione di 229 liquidi seminali, andando a ricercare la presenza dell'HPV-DNA, con relativa tipizzazione, mediante tecnica PCR
- Il DNA dell'HPV è stato riscontrato nel 16.6% dei casi (10.5% ceppo unico; 6.1% più ceppi; 5.7% ceppi ad alto rischio oncogeno, 6% ceppi a basso rischio)
- Tutti i liquidi seminali HPV positivi con un solo ceppo a basso rischio presentavano viscosità alterata
- I campioni positivi a più ceppi presentavano inoltre ipospermia, aumento del pH e un significativo aumento dei leucociti

Biomed Res Int. 2017;2017:4684629. doi: 10.1155/2017/4684629. Epub 2017 Aug 1.

Male Partners of Infertile Couples with Seminal Infections of Human Papillomavirus Have Impaired Fertility Parameters.

Damke E¹, Kurscheidt FA^{1,2}, Balani VA², Takeda KI², Irie MMT¹, Gimenes F¹, Consolaro MEL¹.

DNA spermatico ed infezione da HPV: miti ed evidenze

- **5194** pazienti
- Prevalenza di HPV DNA nel liquido seminale: 11.4% nella popolazione generale (n= 2122) e 20.4% in pazienti infertili (n=3072)
- Prevalenza di genotipo ad alto rischio: 10% nella popolazione generale e 15.5% nei pazienti infertili
- HPV16 si è rivelato il genotipo più comune, con una prevalenza del 4.8% nella popolazione generale e 6% nei pazienti infertili
- Un significativo rischio di infertilità è stato riscontrato in uomini positivi ad HPV-DNA nel liquido seminale

BMC Infect Dis. 2017 Nov 9;17(1):714. doi: 10.1186/s12879-017-2812-z.

Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis.

Lyu Z¹, Feng X¹, Li N¹, Zhao W², Wei L¹, Chen Y¹, Yang W¹, Ma H^{3,4}, Yao B², Zhang K⁵, Hu Z^{3,4}, Shen H^{3,4}, Hang D⁶, Dai M⁷.

Human Papillomavirus Prophylactic Vaccination improves reproductive outcome in infertile patients with HPV semen infection: a retrospective study.

Garolla A¹, De Toni L¹, Bottacin A¹, Valente U¹, De Rocco Ponce M¹, Di Nisio A¹, Foresta C².

⊕ Author information

Abstract

In this study we aimed to evaluate the effect on reproductive outcome of HPV vaccination in male subjects of infertile couples with HPV semen infection. In this single-center study, we retrospectively enrolled 151 infertile couples with detection of HPV in semen, attending our Hospital Unit of Andrology between January 2013 and June 2015, counseled to receive adjuvant HPV vaccination. Seventy-nine accepted vaccination (vaccine group) whilst 72 did not (control group). Our protocol of follow-up, aimed to evaluate HPV viral clearance, consisted in semen analysis, INNO-LiPA and FISH for HPV in semen cells after 6 and 12 months from basal evaluation. Spontaneous pregnancies, miscarriages and live births were recorded. Progressive sperm motility and anti-sperm antibodies were improved in the vaccine group at both time points ($p < 0,05$ vs control arm). Forty-one pregnancies, 11 in the control group and 30 in the vaccine group, were recorded (respectively 15% and 38,9%, $p < 0,05$) and resulted into 4 deliveries and 7 miscarriages (control group) and 29 deliveries and one miscarriage (vaccine group, $p < 0,05$ vs control group). HPV detection on sperms was predictive of negative pregnancy outcome. Adjuvant vaccination associated with enhanced HPV healing in semen cells and increased rate of natural pregnancies and live births.

Infertilità e infezioni HPV

- Oggi nessuna linea guida prevede la ricerca dell'HPV come screening per la riduzione del rischio di trasmissione virale durante una tecnica di PMA
- Analogο discorso riguarda i donatori di liquido seminale o donatrici di ovociti dove nessuna linea guida a tutt'oggi prevede uno screening per la ricerca dell'HPV.

Limiti

- Test detection di biologia molecolare molto costoso
- Virus ubiquitario
- Poche evidenze sull' influenza dell'infezione maschile da HPV e gli outcome dell' ICSI

Fertil Steril. 2016 Jan;105(1):65-72.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.018. Epub 2015 Oct 9.

Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection.

Garolla A¹, Engl B², Pizzol D³, Ghezzi M³, Bertoldo A³, Bottacin A³, Noventa M⁴, Foresta C³.

CONCLUSION(S): A reduction in natural and assisted cumulative pregnancy rate and an increase in miscarriage rate are related to the presence of HPV at sperm level. Although the exact mechanism by which sperm infection is able to impair fertility remains unclear, this aspect is worthy of further investigations. If confirmed, these results could change the clinical and diagnostic approach to infertile couples.

Andrologia. 2017 Dec;49(10). doi: 10.1111/and.12774. Epub 2017 Mar 6.

The presence of human papillomavirus in semen does not affect the integrity of sperm DNA.

Cortés-Gutiérrez EI¹, Dávila-Rodríguez MI¹, Fernández JL^{2,3}, de la O-Pérez LO⁴, Garza-Flores ME⁴, Eguren-Garza R⁴, Gosálvez J⁵.

⊕ Author information

Abstract

It remains unknown whether human papillomaviruses (HPVs) in semen affect sperm DNA integrity. We investigated whether the presence of these viruses in semen was associated with an elevated sperm DNA fragmentation index. Semen samples of 22 normozoospermic patients undergoing infertility treatment, nine fertile donors and seven fertile men with a risk of HPV infection (genital warts or condylomas) were included in the study. The samples were examined by an INNO-LiPA test PCR-based reverse hybridisation array that identifies 28 types of HPVs as simple or multiple infections. Sperm DNA integrity was determined by sperm chromatin dispersion assay (SCD). Our preliminary findings demonstrate an increase in HPV infection in infertile men with respect to fertile men. However, the sperm DNA fragmentation index was not increased in semen containing these viruses.

Pratica clinica: come comportarsi?

- Laser-terapia
- Diatermocoagulazione
- Crioterapia (azoto liquido)
- Terapia medica:
 - Podofilotossina 0.5%
 - Imiquimod crema al 5%
- Terapia chirurgica



Take home message

- L'HPV è diffuso in ampie fasce di popolazione maschile
- E' utile valutare l'HPV nei maschi con lesioni condilomatose per tipizzare il virus
- E' utile valutare L'HPV nei partner maschi con dispermie "idiopatiche" ma anche quando si ha una normospermia in presenza di ripetute basse fertilizzazioni, senza causa apparente e in presenza di aborti ripetuti



Take home message

- L'approvazione del vaccino quadrivalente nel maschio ha sicuramente aperto nuove prospettive preventive per la popolazione maschile
- Recenti studi hanno confermato come il vaccino somministrato nei maschi abbia una immuno-genicità e un profilo di sicurezza comparabile a quello riscontrato nel sesso femminile
- In prospettiva la vaccinazione del maschio risulterebbe efficace anche quando la copertura vaccinale femminile risultasse essere bassa (< 50%)



I WAS JUST RUBBING STICKS TOGETHER FOR FUN
- I DIDN'T REALIZE I WAS DOING BASIC RESEARCH.



Grazie per l'attenzione.

