

ARTICULO ORIGINAL

LA INFECCIÓN CON HPV EN MUJERES HIV⁺

W. Di Girolamo♣, S. Coronato♦ GE.Laguens♠

♣ Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Patología B. UNLP

♦ Apoyo Técnico Profesional Principal del CONICET. UNLP

♠ Profesora Adjunta de la Cátedra de Patología B. UNLP

Cátedra de Patología B, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata,
Argentina Calle 60 y 120 La Plata (1900) Argentina E-MAIL: scorona@atlas.med.unlp.edu.ar

Resúmen:

LA INFECCION POR HPV EN MUJERES HIV⁺

La incidencia en mujeres HIV⁺ de cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras asociadas a la infección del HPV, ha llevado desde el año 1993, a considerar a esta patología como otro indicador para el diagnóstico de SIDA. No se conocen los mecanismos por los cuales interactúan ambos virus. Los dos comparten la misma vía de transmisión e iguales factores de riesgo. Estaría involucrada el transtorno de la inmunidad presente en pacientes con HIV, pero no se descarta la interacción molecular entre ambos virus, a través de genes activadores presentes en el HIV que aumentan la expresión de las proteínas oncogénicas E6 y E7, involucradas en la carcinogénesis de las lesiones cervicales.

Palabras claves:

HPV-HIV- displasia cervical-carcinoma cervical

HUMAN PAPILOMA VIRUS INFECTION IN HIV -POSITIVE WOMEN

An increased incidence of uterine cervical cancer and their Human Papilloma Virus (HPV) related precursor lesions in Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected women has recently recognized. In 1993, cervical cancer was designated as a diagnostic criteria for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in HIV positive women. Molecular interactions between those viruses is still uncertain and is under evaluation. Nevertheless, the two infections share a common sexual behavioral risk factors and both can affect the immune system. The quantitative and qualitative immunosuppression in HIV⁺ women appears to influence and to accelerate the oncogenic capacity of HPV interacting with E6 and E7 oncoproteins.

Key Words

HIV, HPV, cervical cancer, cervical precursor lesions

Aunque las infecciones oportunistas constituyen la principal causa de mortalidad de los enfermos con HIV (Human Immunodeficiency Virus), está demostrado que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de sufrir enfermedades neoplásicas. Sin embargo, no presentan una incidencia elevada de los tumores más frecuentes en la población en general, como cáncer de mama, intestino o próstata. En ellos, la deficiente respuesta inmune, provoca una elevada susceptibilidad a la infección con virus oncogénicos que dan origen a neoplasias malignas como el sarcoma de Kaposi por el virus herpes hominis 8 y el linfoma maligno no Hodgkin por el virus de Epstein-Barr (1).

En estas últimas décadas, en que las mujeres representan el 50% de la población infectada por HIV, varios estudios epidemiológicos han documentado una alta prevalencia de la co-infección, tanto latente como sintomática, por virus papiloma humano (HPV) en el cuello uterino (2).

El reconocimiento de una posible relación entre HIV y carcinoma cervical data de fines de la década del 80. La vinculación de pacientes inmunosuprimidos con esta patología genital y la tasa creciente de carcinoma anogenital en homosexuales HIV⁺ indujo a los investigadores a buscar las claves de esta relación, que parece estar vinculada no sólo con la inmunosupresión, sino también con los riesgos inherentes al comportamiento sexual. Se ha sugerido incluso que puede haber una interacción específica entre ambos virus, que aumente la oncogenicidad latente del HPV (3). Esta interacción recíproca podría ser el resultado del compromiso de la integridad de la mucosa, de la respuesta inmune local o de una alteración mutua de la expresión génica. Aunque ambos virus pueden ser encontrados en las lesiones cervicales, no

infectan las mismas células: el HPV infecta las epiteliales y el HIV a los linfocitos CD4, macrófagos y células de Langerhans del tracto genital humano. Estas últimas, consideradas como las células dendríticas más eficientes para la presentación de antígenos, pueden ser infectadas tanto por el virus HIV como por el HPV. Sin embargo, existen resultados contradictorios respecto al número y distribución de estas células en pacientes HIV⁺ con lesiones cervicales por HPV. Spinillo y col. (4) en un amplio estudio encontraron una significativa reducción de células de Langerhans en lesiones displásicas de cuello uterino de mujeres HIV⁺ respecto a grupos controles.

La mayor incidencia de carcinoma de cuello uterino en pacientes HIV⁺ ha llevado a considerar a esta patología, desde 1993, como otro indicador más para el diagnóstico de SIDA. Las pacientes HIV⁺, tienen mayor riesgo de infección con HPV, la infección tiende a ser más persistente y puede originar lesiones displásicas y cáncer de cuello (5). Se ha comprobado que la displasia cervical asociada a HPV humano es diez veces más frecuente en las mujeres HIV⁺ que en las HIV⁻ (6). Por otra parte los tipos de HPV que infectan a las pacientes HIV⁺ son, por lo general, los tipos de alto riesgo. Por este motivo, las lesiones presentes en cuello corresponden a SIL (Lesión Intraepitelial Escamosa) de alto grado y se caracterizan por ser más extensas, multifocales y recidivantes, progresar rápidamente y no responder a los protocolos habituales de tratamiento. El cáncer invasor es más agresivo(7-8-9-10).

Por este motivo, se impone realizar exámenes ginecológicos sistemáticos a todas las mujeres infectadas por el HIV

Se da la circunstancia de que los factores de riesgo para la adquisición y transmisión de ambos virus, son similares, lo que favorece la tendencia estadística de encontrar una asociación entre ambas patologías.

La transmisión sexual es la vía de infección más común para ambos virus y los pacientes tienen habitualmente conductas de riesgo similares.

Los mecanismos biológicos precisos que están involucrados en la relación entre HIV y HPV son poco claros, pero existen dos teorías que intentan explicarlos (11-12).

1) Teoría de la Inmunosupresión:

La inmunosupresión producida por el HIV facilita los efectos oncogénicos de HPV, al prolongar el tiempo en que la infección permanece instalada en el organismo e incrementar la carga viral, debido a una replicación más rápida.

Está documentado que la inmunidad celular, particularmente la que involucra la respuesta a linfocitos T helper 1(Th1) es la que controla la infección por HPV. En los pacientes HIV⁺, donde la relación de linfocitos T CD4:CD8 está invertida (normal 2:1) , se postula que los linfocitos T CD4 por desequilibrio entre los linfocitos Th1/Th2, serían incapaces de desarrollar una respuesta T CD8 citotóxica contra células infectadas por HPV. La respuesta Th2 que predominaría suele asociarse a persistencia de las infecciones virales y a la progresión de las neoplasias (13).

De acuerdo a los niveles de inmunosupresión, se observan alteraciones de las células presentadoras de antígenos tales como las células de Langerhans, disminución de la

síntesis de citoquinas por parte de linfocitos CD4 y CD8, y de las funciones de macrófagos y linfocitos NK (natural killer) (11-14).

En los trabajos de Gage (15) se sugiere que la infección con HPV, podría influenciar en la patogénesis del SIDA, induciendo la producción de interleukina 6 que aumentaría la expresión del virus.

Otros estudios indican que el carcinoma cervical en pacientes HIV⁺ presenta en su estroma un mayor número de linfocitos B y T comparado con HIV⁻ o tejidos normales, pero la relación entre linfocitos CD4/CD8, está invertida (16-17-18).

2) Teoría de la Interacción HIV/HPV (2)

Además de la inmunosupresión presente en las mujeres portadoras de HIV, algunos autores postulan la existencia de una interacción molecular recíproca entre ambos virus. Su acción se manifestaría en un incremento de la transmisibilidad mutua, como resultado de la disminución de la inmunidad local y de la alteración de la integridad de las mucosas. También se produciría un cambio en la expresión génica de ambos virus (12).

El curso natural de la infección por HPV se altera en presencia del HIV, presentando el primero un fenotipo más agresivo. Productos del HIV, como el gen Tat (transactivador), actuarían aumentando la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 del HPV críticas para la transformación neoplásica. Estas proteínas, presentes en los HPV de alto riesgo, tienen la capacidad de bloquear las proteínas p53 y Rb, reguladoras del ciclo celular. (19-20-21)

Sin embargo, a nuestro criterio, queda por resolverse una pregunta fundamental: **¿porque son los HPV de alto riesgo los que prevalecen en las**

infecciones, haciendo que las lesiones displásicas presenten características más agresivas?

Comentarios:

La evidencia de la asociación entre las infecciones persistentes por HPV y el carcinoma de cuello de útero, cánceres de vagina, vulva, canal anal y cáncer de pene es muy consistente y es aceptada como una relación de tipo causal. El carcinoma invasor de ano es una patología en aumento en individuos HIV⁺ (14- 22).

A partir de la introducción de la terapia antiretroviral de alta eficacia (HAART), se ha visto reducida la mortalidad y la mayoría de las infecciones oportunistas han decrecido notablemente (23). Pero no es clara la influencia de esta terapia con respecto a las lesiones por HPV, aunque sería de gran importancia poder definirla. Si esta terapia fuera beneficiosa, podría esperarse una disminución en la incidencia y progresión de las lesiones. Por el contrario, si no tuviera influencia en la progresión de HPV daría por resultado un aumento en el número y la severidad de las lesiones, como consecuencia de la mayor sobrevida de los pacientes.

Las futuras investigaciones epidemiológicas abarcarán nuevos tratamientos capaces de modular la respuesta del huésped en la infección viral, la evaluación de estas infecciones como posibles agentes etiológicos de algunos tumores de la cavidad oral y de la piel y el desarrollo de vacunas.

La proteína viral E2 ha sido sugerida como posible candidata para integrar una vacuna y ha sido exitosa en modelos animales. En una vacunación profiláctica o terapéutica temprana, una vacuna combinada con VLP (virus like particles) y E2 podría ser beneficiosa. Los anticuerpos neutralizantes inducidos por VLP, podrían

prevenir la infección, mientras que los linfocitos T específicos contra E2, podrían eliminar queratinocitos infectados con HPV, que no serían neutralizados por los anticuerpos.(24)

Mientras se aguarda la concreción de programas de vacunación eficientes, la estrategia para prevenir el cáncer cervical, incluye una ampliación de la búsqueda de HPV en la población en general y en especial de la población HIV⁺ y un seguimiento cercano de las mujeres con lesiones precancerosas. Estos esfuerzos serán la clave para disminuir la alta tasa de enfermedad y muerte atribuible a la doble epidemia de cáncer cervical e infección con HIV en el mundo femenino.

Tabla 1. Incidencia de lesiones de alto riesgo en cuello uterino vinculadas a HPV, en mujeres portadoras y no portadoras de HIV

| Referencia | Lugar | N° de casos | Incidencia de SIL de alto grado | |
|------------|-----------|-------------|---------------------------------|-------|
| | | | HIV+ | HIV- |
| 25 | México | 85 | 69% | 29% |
| 26 | Italia | 459 | 28% | 10% |
| 27 | Italia | 236 | 40% | 32% |
| 28 | Italia | 322 | 50% | 5.6% |
| 29 | Italia | 36 | 41% | 9% |
| 30 | Francia | 307 | 52.8% | ----- |
| 31 | Edimburgo | 164 | 80% | ----- |
| 32 | USA | 1713 | 38.3% | 16.2% |
| 33 | USA | 653 | 20% | 5% |
| 34 | USA | 1050 | 18.8% | 5.5% |
| 35 | Argentina | 4358 | 52% | 2,2% |
| 36 | Tanzania | 660 | 21% | 12% |
| 37 | Canadá | 375 | 49% | ----- |
| 38 | Aquitania | 230 | 34.4% | ----- |
| 39 | Kenia | 513 | 11.9% | ----- |
| 40 | Austria | 185 | 58% | 19% |

BIBLIOGRAFIA

1. Klassen MK, Lewin-Smith M, Frankel SS, Nelson AM Pathology of human immunodeficiency virus infection : noninfectious conditions. *Ann. Diagn. Pathol.* (1997) 1:57-64
2. Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O et al. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* (1995).85: 680-686.
3. Del Mistro A, Chieco Bianchi L HPV-related neoplasias in HIV- infected individuals. *Eur.J.Can.* (2001) 37: 1227-1235
4. Spinillo A, Tenti P, Zappatore R, et al. Langerhans cell count and cervical intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection. *Gynecol.Oncol.* (1993) 48: 210-213
5. Ahdieh L, Munoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA, Shah K Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and – seronegative women. *Am.J.Epidemiol.* (2000) 151(12): 1148-1157
6. Wallace SV, Carlin EM HIV in cervical cancer. *Int. J .STD. AIDS* (2001) 12(5): 283-285
7. Terai M, Burk RD Complete nucleotide sequence and analysis of a novel human papillomavirus (HPV 84) genome cloned by an overlapping PCR method. *Virology* (2001) 279: 109-115
8. Maiman M Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *J. Natl .Cancer. Inst. Monogr.* (1998) 23: 43-49
9. Robinson W Invasive and preinvasive cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *Semin. Oncol.* (2000) 27(4): 463-470
10. Spinillo A, Debiaggi M, Zara F, De Santolo A, Polatti F, Filice G Human immunodeficiency virus type-1-related nucleic acids and papillomavirus DNA in cervicovaginal secretions of immunodeficiency virus-infected women. *Obstet. Gynecol.* (2001) 97 (6): 999- 1004
11. Mandelblatt JS, Kanetsky, Eggert L, Gold K Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell?. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* (1999) 8(1): 97-106
12. Clarke B, Chetty R Postmodern cancer: the role of human

- immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *J. Clin. Pathol*(2002): 55;19-24
13. Wu TC, Furman RJ Analysis of cytokine profiles in patients with human papillomavirus- associated neoplasm. *J Natl Cancer Inst* (1997) 89:185-187.
 14. Arany I, Evans T, Tyring SK Tissue specific HPV expression and downregulation of local immune responses in condylomas from HIV seropositive individuals. *Sex. Transm. Infect* (1998). 74 (5): 349-353
 15. Gage JR, Sandhu AK, Nihira M , Bonecini- Almeida M, Cristoforoni P, Kishimoto T, Montz F, Martinez-Maza O Effects of human papillomavirus-associated cells on human immunodeficiency virus gene expression. *Obstet. Gynecol.* (2000) 96(6): 879-885
 16. Barberis MC, Vago L, Cecchini G, Bramerio M, Banfi G, D'Amico M, Cannone M Local impairment of immunoreactivity in HIV-infected women with HPV-related squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Tumori* (1998) 84 (4): 489-492
 17. Bell MC, Schmidt-Grimminger D, Turbat-Herrera E, Tucker A, Harkins L, Prentice N, Crowley- Nowick P HIV+ patients have increased lymphocyte infiltrates in CIN lesions. *Gynecol Oncol.* (2000) 76 (3): 315-319
 18. Lee B, Follen M, Tortolero-Luna G, Eriksen N, Helfgott A, Hammil H, Shearer W, Reuben JSynthesis of IFN-gamma by CD 8 (+)T cells is preserved in HIV-infected women with HPV-related cervical squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol.* (1999) 75 (3): 379-386
 19. Clarke B, Chetty R. Cell cycle aberrations in the pathogenesis of squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* (2001) 82, 238-246
 20. O'Keeffe B, Fong Y, Chen D, Zhou S, Zhou Q. Requirement for a Kinase-specific chaperone pathway in the production of a Cdk9/ cyclin T1 heterodimer responsible for P-TEFb-mediated Tat stimulation of HIV-1 transcription. *J.Biol.Chem.* (1999) 275 (1) 279-287
 21. Huang X, Seifert U, Salzmann U, et alThe RTP site shared by the HIV-1 TAT protein and the 11 s regulator subunit α is crucial for their effects on proteasome function including antigen processing . *J.Mol. Biol.*(2002) 323 (4); 771-782
 22. Anderson S, Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin. Microbiol. Newsletter* (2002) 24 (15), 113-118

23. SanJosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res.* (2002) 89; 201-211
24. Bontkes HJ, Gruijl TD, Bijl A, Verheijen RH, Meijer CJ, Scheper RJ, Stern PL, Burns JE, Maitland NJ, Walboomers JM Human papillomavirus type E2-specific T-helper lymphocyte responses in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *J. Gen. Virol.* 80(1999): 2453-2459
25. Volkow P, Rubi S, Lizano M, Carrillo A, Vilar-Compte D, García- Carranca A, Sotelo R, Garcia B, Sierra-Madero J, Mohar A High prevalence of oncogenic human papillomavirus in the genital tract of women with human immunodeficiency virus. *Gynecol. Oncol.* (2001) 82(1) :27-31
26. Branca M, Migliori G, Giuliani M, Leoncini L, Ippolito G, Capiello G, Garbuglia A, Schisari A, Rezza G Squamous intraepithelial lesions (SILs) and HPV associated changes in HIV infected women or at risk of HIV. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* (2000) 21:155-159
27. Rezza G, Giuliani M, Branca M, et al . Determinants of squamous intraepithelial lesions (SIL) on Pap smear: the role of HPV infection of HIV-1- induced immunosuppression. *Eur. J. Epidemiol.* (1997) 13 (8): 937-943
28. Torrisi A, Del Mistro A, Onnis GL, Merlin F, Bertorelle R, Minucci D Colposcopy, cytology and HPV-DNA testing in HIV- positive and HIV- negative women. *Eur. J. Gynaecol. Oncol* 21 (2000) (2): 168-172
29. Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load (1). *Obstet. Gynecol.* 96 (2000) (3): 403-409
30. Cubie HA, Seagar AL, Beattie GJ, Monaghan S, Williams ARA longitudinal study of HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. *Sex .Transm .Infect .* (2000) 76(4): 257-261
31. Massad LS, Riestler KA, Anastos KM, Fruchter RG, Palefsky JM, Burk RD, Burns D, Greenblatt R, Muderspach L, Miotti P Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. *J.Acquir. Immune.Defic.Syndr.* (1999) 21 (1): 33-41
33. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, Wrigth TC Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV- infected women. *JAMA*(2000) 283 (8):1031-1037

34. Duerr A, Kiebe B, Warren D, Shah K, Burk R, Peipert JF, Schuman P, Klein RS
Human papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among
women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Am. J.
Obstet. Gynecol.* (2001) 184 (4): 584-590

35. Laguens G, Kitagawa R, Altamirano E, Mylek M, Hellmund C, Cozzi S, Bustos C
Frecuencia de lesiones cervicales asociadas al virus del papilloma humano en
mujeres HIV +, mediante citología exfoliativa cervicovaginal. XVI Jornadas
Científicas del HIGA Dr R.Rossi de La Plata. Buenos Aires. Argentina (2001)

36. Mayaud P, Gill DK, Weiss HA, Uledi E, Kopwe L, Todd J, Ka-Gina G, Grosskurth
H, Hayes R, Mabey D et al. The interrelation of HIV, cervical human
papillomavirus and neoplasia among antenatal clinic attenders in Tanzania. *Sex.
Transm. Infect.* (2001) 77 (4): 248-254

37. Hankins C, Coutlee F, Lapointe N, Simard P, Tran T, Samson J, Hum L
Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women
living with HIV. *CMAJ* (1999) 160 (2): 185-191

38. Hocke C, Leroy V, Morlat P, Rivel J, Duluc MC, Boulogne N, Tandonnet B, Dupon
M, Brun JL, Dabis F Cervical dysplasia and human immunodeficiency virus
infection in women: prevalence and associated factors. *Eur. J. Obstet. Gynecol.
Reprod. Biol.* (1998) 81(1): 69-76

39. Temmerman M, Tyndall MW, Kidula N, Claeys P, Muchiri L, Quint W
Risk factors for human papillomavirus and cervical precancerous lesions, and the
role of concurrent HIV-1 infection. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* (1999) 65 (2): 171-181

40. Petter A, Heim K, Guger M, Ciresa-Ko Nig A, Christensen N, Sarcletti M Wieland
U, Pfister H, Zangerle R, Hopfl R Specific serum IgG, IgM and IgA
antibodies to human papillomavirus types 6,11,16,18 and 31 virus-like particles in
human immunodeficiency virus-seropositive women. *J. Gen. Virol* (2000). 81(8):
701-708

