

HPV και κύηση

Παναγιώτης Αθ. Θωμόπουλος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος

Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

“Αττικό” Νοσοκομείο



**Η κύηση είναι μία φυσιολογική
διεργασία αλλά...**

Επίδραση της κύησης στη λοίμωξη με HPV

- Η κύηση είναι μια κατάσταση ανοσοκαταστολής
- Μειωμένη κυτταρική ανοσία
- Οι αυξημένες στεροειδείς ορμόνες μπορεί να αλληλεπιδρούν με τα στοιχεία του ιού που έχουν σχέση με την προγεστερόνη και τα γλυκοκορτικοειδή, προκαλώντας έτσι τον πολλαπλασιασμό του ιού
- Το πιθανό αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι η νέα λοίμωξη με τον HPV κατά τη διάρκεια της κύησης ή η αναζωπύρωση παλαιάς λοίμωξης

Συχνότητα εμφάνισης της HPV λοίμωξης στην κύηση

- Διακύμανση από 5-50%. (9-25%)
- Παράγοντες της ανωτέρω διακύμανσης:
 - Μέθοδοι ανίχνευσης
 - Διαφορετικοί παράγοντες κινδύνου
 - a) Κάπνισμα
 - b) Κοινωνικοοικονομικές συνθήκες
 - c) Λοίμωξη με άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα
 - d) Ιστορικό τραχηλικής δυσπλασίας και γεννητικών κονδυλωμάτων
 - e) Σεξουαλική συμπεριφορά
 - Σχεδιασμός μελετών
 - Ηλικία μητέρας

Η εγκυμοσύνη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αύξησης του κινδύνου
για μόλυνση από ογκογόνους HPV
(OR=3.5, 95%CI 2.7-4.9 vs μη έγκυες)

Sexually Transmitted Diseases, October 2005, Vol. 32, No. 10, p.613-618

- Fife: (OR=1.79, 95%CI 1.11-2.89 vs μη έγκυες)
- Morrison: (OR=2.2, 95%CI 1.1-4.5 vs μη έγκυες)

Λοίμωξη HPV :

έγκυες vs μη έγκυες γυναίκες

- Αυξημένη συχνότητα λοίμωξης σε έγκυες
- Τριπλάσια ανίχνευση ογκογόνων στελεχών σε έγκυες (37.1% vs 14.1%) σε σχέση με μη έγκυες
Sexually Transmitted Diseases, October 2005, Vol. 32, No. 10, p.613-618
- 24.9% vs 11.4% Fife et al.
- 28% vs 12.5% Schneider et al.
- 44% vs 21% Gopalkrishna et al.
- 35% vs 20% Czegledy et al.
- 36% vs 7% Watts et al.



Επιδημιολογικά δεδομένα

1.

- Η επίπτωση της HPV λοίμωξης δεν παρουσιάζει σταθερή κατανομή με την αύξηση της ηλικίας κύησης στην ίδια γυναίκα.
- High risk HPV(+): 41.2% -1^ο τρίμηνο
28.3% -2^ο τρίμηνο
42.6%- 3^ο τρίμηνο

Sexually Transmitted Diseases, October 2005, Vol. 32, No. 10, p.613-618

- Υπάρχει πάντως σταθερά μεγαλύτερη επίπτωση ιδιαίτερα high risk HPV λοίμωξης στο 3^ο τρίμηνο της κύησης
(ορμονικοί/ανοσολογικοί παράγοντες?)

2.

- Αυξημένο ποσοστό ανίχνευσης HPV λοίμωξης σε νεότερες έγκυες σε σχέση με μεγαλύτερες σε ηλικία έγκυες γυναίκες
- Σε διαδοχικές εγκυμοσύνες έχει παρατηρηθεί πτώση της συχνότητας ανίχνευσης του HPV σε σχέση με την αύξηση του αριθμού των κυήσεων (ανοσολογική προστασία??)

3.

- Ιστορικό προηγθεισών καισαρικών τομών φαίνεται ότι προστατεύει από την HPV λοίμωξη (OR= 0.4, 95% CI, 0.2-0.5)

"High-Risk Human Papillomavirus Detection and Related Risk Factors Among Pregnant and Nonpregnant Women in Mexico "
Sexually Transmitted Diseases, October 2005, Vol. 32, No. 10, p.613-618

- **Brinton (OR 0.75; 95% CI, 0.6 –1.0)**
- Το τραύμα του τραχήλου που επισυμβαίνει στον τοκετό συσχετίζεται ως παράγοντας κινδύνου για την HPV πρωτολοίμωξη ή την επανενεργοποίηση παλαιάς λοίμωξης (?)

4.

- Δεν παρατηρείται αύξηση του Ca τραχήλου σε σχέση με την αύξηση του αριθμού των προηγθεισών διακοπών κύησης
- Αντίθετα υπάρχει αύξηση του κινδύνου εμφάνισης Ca τραχήλου με την αύξηση των προηγθεισών γεννήσεων

➤ 3-4 εγκυμοσύνες, OR=2,5

➤ 5-6 εγκυμοσύνες, OR=2,8

➤ >7 εγκυμοσύνες, OR=3,8



σε σύγκριση με < 3
εγκυμοσύνες

(παράγοντες καρκινογένεσης που σχετίζονται με την HPV λοίμωξη εμφανίζονται στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο κύησης ?)



Ειδικά Θέματα

HPV (+) και κύηση μετά IVF

- γυναίκες HPV(+) έχουν μικρότερη πιθανότητα επίτευξης κύησης μετά IVF (23.5% vs 57%) σε σχέση με HPV(-) γυναίκες
- Ποσοστά ανίχνευσης κλινικά κύησης μετά IVF: (23%vs 51.7%) μεταξύ HPV(+) vs HPV(-) γυναικών
- Ο μηχανισμός συσχέτισης της επίμονης HPV λοίμωξης με τη ελαττωμένη πιθανότητα επιτυχίας IVF-ET είναι θέμα ανοιχτό προς συζήτηση
- Ανοσολογικές συνθήκες που μειώνουν την πιθανότητα κάθαρσης της HPV λοίμωξης μπορεί να περιορίζουν την εμφύτευση του εμβρύου
- Προφλεγμονώδης ανοσολογική απάντηση (ενδογενής ή επίκτητη ελάττωση της ικανότητας παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών)

Fertility and Sterility Vol. 86, No. 3, September 2006

HPV λοίμωξη νεογνού

- Μετάδοση HPV έχει καταγραφεί κατά τη διάρκεια του τοκετού
- Ανίχνευση ιού στο στόμα του νεογνού σε ποσοστό από 1.5-46.6%
- Νόσος εμφανίζεται σε πολύ μικρό ποσοστό σε νεογνά

- Γυναίκες με κονδυλώματα σε τοκετό > 10 ώρες έχουν υπερδιπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου
Silverberg et al., Obstet Gynecol. ; 101(4):645-52,2003
- Χρήση καισαρικής τομής σε έγκυες με κονδυλώματα δεν προστατεύει από νόσημα
- Σε μερικές περιπτώσεις δεν υπάρχει ταύτιση του τύπου του HPV που ανιχνεύεται στη μητέρα με αυτό που ανιχνεύεται στο νεογνό
- Κάθετη μετάδοση ιού ???

- Μετα-ανάλυση 7 μελετών που συνέκριναν το ποσοστό μετάδοσης του ιού σε σχέση με τον τρόπο αποπεράτωσης του τοκετού έδειξε **αυξημένη μετάδοση του ιού στην περίπτωση του κοιλιακού τοκετού με σχετικό κίνδυνο 1.8 (95% CI 1.3-2.4)**
- Μεθοδολογικά προβλήματα όμως στις μελέτες επιβάλλουν τη διενέργεια μεγαλύτερων μελετών με μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης των νεογνών

Human Papillomavirus in the Cervix and Placenta, W. EPPEL et al., *Obstetrics & Gynecology*, VOL. 96, NO. 3, September 2000

- HPV δεν απομονώθηκε σε κανένα δείγμα από τις 147 χοριακές λάχνες ή πλακούντες μέσω διακοιλιακής λήψης
- Η καισαρική τομή δεν προστατεύει από την HPV λοίμωξη
- HPV ανιχνεύεται σε αμνιακό υγρό γυναικών εγκύων με τραχηλικές βλάβες
- **Οδός λοίμωξης** αμνιακού υγρού ή αίματος ομφαλίου **ΑΓΝΩΣΤΗ** (ιαιμία, μεταβολές ενδομητρίου κοιλότητας, λοίμωξη ωοκυττάρου ή ζυγώτη πριν ή αμέσως μετά την εμφύτευση, λανθάνουσα λοίμωξη σπέρματος)
- **Συσχέτιση HPV λοίμωξης τραχήλου με παθολογικό καρυότυπο εμβρύου** (ενσωμάτωση HPV-DNA που οδηγεί ενδεχομένως σε γονιδιακές μεταβολές και απώλεια της χρωμοσωμιακής ετεροζυγωτίας)

Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord, *M. Sarkola et al, Acta Obstetricia et Gynecologica . 2008;87:1181-1188*

- Ανίχνευση HPV DNA σε αμνιακό υγρό, εμβρυϊκές μεμβράνες, αίμα ομφαλίου, πλακουντιακά τροφοβλαστικά κύτταρα
- **Ερώτημα:**
- *Η παρουσία HPV DNA ενδομητρίως είναι αληθής λοίμωξη ή επιμόλυνση που σχετίζεται με τη λήψη του δείγματος?*

Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord, *M. Sarkola et al, Acta Obstetricia et Gynecologica . 2008;87:1181-1188*

- HPV DNA(+) σε 4.2% των δειγμάτων πλακούντα (13/306)
- HPV DNA(+) σε 3.5% των δειγμάτων αίματος ομφαλίου (11/305)
- Η θετικότητα HPV στον πλακούντα και στο αίμα του ομφαλίου σχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά με κυτταρολογική ατυπία κατά την είσοδο στην μελέτη
- Ο τρόπος αποπεράτωσης του τοκετού δεν είχε προγνωστική αξία αναφορικά με την παρουσία HPV-DNA στις ανωτέρω θέσεις.

Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord, *M. Sarkola et al, Acta Obstetrica et Gynecologica . 2008;87:1181-1188*

- Ανίχνευση HPV σε πλακουντιακά συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα



Αληθής λοίμωξη HPV και όχι επιμόλυνση

- HPV 16,11,18,31 μπορούν να συμπληρώσουν τον κύκλο ζωής τους σε τροφοβλαστικά κύτταρα.

Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord, *M. Sarkola et al, Acta Obstetricia et Gynecologica . 2008;87:1181-1188*

- Ιστορικό γεννητικών κονδυλωμάτων ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θετικότητας HPV στο αίμα του ομφαλίου
- Η θετικότητα HPV στον πλακούντα ή στον ομφάλιο μπορεί να σχετίζεται με «παραγωγική» λοίμωξη του γεννητικού σωλήνα
- Η πλειοψηφία των εγκύων με θετικότητα HPV στα ανωτέρω υλικά ήταν HPV(-) σε επιχρίσματα που ελήφθησαν πριν τον τοκετό
(*λοίμωξη ενωρίτερα στην κύηση??*)

Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord, *M. Sarkola et al, Acta Obstetricia et Gynecologica . 2008;87:1181-1188*

- Η παρουσία HPV-DNA στο αίμα του ομφαλίου ή στον πλακούντα αυξάνει τον κίνδυνο θετικότητας HPV του νεογνού στη γέννηση
- Ο τρόπος αποπεράτωσης του τοκετού δεν σχετίζεται με την κατάσταση του νεογνού αναφορικά με τον HPV κατά την γέννηση
- Νεογνά HPV(+) κατά τη γέννηση:
 - Μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης κλινικής λοίμωξης αργότερα στη ζωή τους?
 - Φυσική ανοσία?



HPV και κύηση