

Virusul Papiloma Uman – implicații neonatale

Simona-Daniela Popescu^{1,2},
 Andreea Mădălina Bănică¹,
 Simona Vlădăreanu^{1,2},
 Radu Vlădăreanu^{2,3}

1. Clinica de Neonatologie,
 Spitalul Universitar
 de Urgență „Elias”, București

2. Universitatea de Medicină
 și Farmacie „Carol Davila”,
 București

3. Clinica
 de Obstetrică-Ginecologie,
 Spitalul Universitar
 de Urgență „Elias”, București

Autor de corespondență:
 Simona-Daniela Popescu
 E-mail: savu_simona@yahoo.com

Abstract

Aims. Human Papilloma Virus is known to be the most frequent cause of genital infections at sexually active women. The virus is transmitted mainly sexually but epidemiological and clinical data suggest sufficient evidence also for other routes of transmission. Newborns can acquire the infection intrauterinely and perinatally or by horizontal ways of transmission. We aimed to describe, by reviewing the literature, the damaging effect of HPV on pregnancy outcomes and the risk of the newborn to develop recurrent respiratory papillomatosis. Also, we assessed the risk of HPV bivalent and quadrivalent vaccine in pregnancy and paediatric population. **Method.** We carried out an electronic database search, such as Pubmed, Medline, Google Scholar, for articles including “Human Papilloma Virus”, “perinatal transmission”, “recurrent respiratory papillomatosis”, “HPV vaccine”, “pregnancy outcomes”. We selected articles published between 2015 and 2018. **Conclusions.** The main mode of transmission from mother to newborn occurs during pregnancy and at the time of delivery. The virus can also be transmitted among the family members by close contact. There is insufficient data to conclude about the impact of Human Papilloma Virus on pregnancy and on the newborn, so for a relevant understanding more research for a long term and with an extended cohort is needed.

Keywords: Human Papilloma Virus, perinatal transmission, recurrent respiratory papillomatosis, HPV vaccine

Rezumat

Obiective. Virusul Papiloma Uman este cunoscut ca una dintre cele mai frecvente cauze de infecții genitale la femeile active sexual. Virusul este transmis în principal pe cale sexuală, dar studii epidemiologice și clinice sugerează suficiente dovezi și pentru alte căi de transmitere a infecției. Nou-născuții pot dobândi infecția intrauterin, perinatal sau pe cale de transmitere orizontală. Ne-am propus să descriem, prin revizuirea literaturii, efectele HPV asupra sarcinii și riscul nou-născutului de a dezvolta papilomatoză respiratorie recurentă. Totodată, am evaluat riscul pe care vaccinul HPV bivalent sau tetravalent îl induce asupra sarcinii și populației pediatrice. **Metodă.** Am realizat o căutare a unor baze de date electronice, precum Pubmed, Medline sau Google Scholar, pentru articole care au inclus „Virusul Papiloma Uman”, „transmitere perinatală”, „papilomatoză respiratorie recurentă”, „vaccinare HPV”, „efecte asupra sarcinii”. Au fost selectate articolele publicate între anii 2015 și 2018. **Concluzii.** Principalul mod de transmitere a infecției de la mamă la nou-născut este cel vertical, intrauterin și perinatal. Virusul poate fi transmis și pe cale orizontală, prin contact direct strâns cu membrii familiei care prezintă leziuni specifice. Informațiile sunt insuficiente pentru a stabili impactul pe care Virusul Papiloma Uman îl are asupra sarcinii și nou-născutului. Astfel, pentru o înțelegere mai bună a patologiei pediatrice determinate de infecția cu HPV sunt necesare studii efectuate pe termen lung, cu lot populațional mai mare. **Cuvinte-cheie:** Virusul Papiloma Uman, transmitere perinatală, papilomatoză respiratorie recurentă, vaccinare HPV

Submission date:
 25.04.2018
 Acceptance date:
 8.05.2018

Human Papilloma Virus – neonatal involvement

Suggested citation for this article: Popescu SD, Bănică AM, Vlădăreanu S, Vlădăreanu R. Human Papilloma Virus – neonatal involvement. *Ginecologia.ro*. 2018;20(2):60-63.

Infecția cu Virusul Papiloma Uman (HPV) este considerată în prezent o problemă de sănătate publică, fiind cunoscută drept una dintre cauzele principale ale cancerului de col uterin. Incidența și prevalența în creștere se datorează dezvoltării atât a mecanismelor de detecție a HPV, cât și a programelor de screening destinate identificării persoanelor cu risc de a dezvolta leziuni maligne.

Virusul Papiloma Uman este un virus ADN, lipsit de anvelopă, care aparține familiei taxonomice *Papillomaviridae*, fiind cunoscute în prezent peste 100 de tulpini virale, dintre care aproximativ 40 afectează regiunea anogenitală.

Virusul este transmis mai ales pe cale sexuală, având tropism în special pentru celulele epiteliale de la nivel cutanat și mucoas, inducând leziuni proliferative benigne, de tipul condiloamelor anogenitale sau papilomatozei laringiene. Unele tulpini de HPV au capacitatea de a determina leziuni maligne, în special tipurile din clasa de risc înalt, cel mai frecvent tulpinile HPV 16 și HPV 18.

În general, infecția este întâlnită la femeile de vârstă tânără, active sexual. În cazul organismelor imunocompetente, se observă rezoluția spontană a infecției, durata medie fiind între 12 și 24 de luni. Totuși, există un procent redus de cazuri care progresează către leziuni maligne.

În ultimii ani au fost studiate și alte căi de transmitere a infecției, deoarece s-au descoperit leziuni cauzate de HPV și la copiii sau adolescenții, care nu erau activi sexual la momentul diagnosticului, după ce au fost excluse posibilitățile de abuz sexual⁽¹⁾.

Transmiterea verticală

În sarcină, din cauza modificărilor care se produc, organismul matern se află într-un stadiu de imunosupresie fiziologică, fiind mai predispus la a contracta infecții⁽¹⁾.

Astfel, principala cale de transmitere a HPV este transmiterea verticală, de la mamă la făt sau nou-născut, în timpul sarcinii, **prenatal**, și în momentul nașterii, **perinatal**,

ipoteză susținută de faptul că tipurile virale identificate la mamă au fost aceleași cu cele identificate la nou-născut⁽¹⁾. Transmiterea poate avea loc și în momentul fertilizării, **periconcepțional**, prin spermatozoidul infectat, virusul fiind identificat și la nivelul lichidului seminal și al spermatozoidilor într-o proporție variabilă de 8-64%⁽²⁾.

■ **Transmiterea prenatală (intrauterină).** Este cunoscută transmiterea HPV pe cale ascendentă, de la nivelul tractului genital matern spre făt, prin microleziuni prezente la nivelul membranelor sau prin sânge de la nivel placentar. ADN-ul viral a fost identificat la nivelul lichidului amniotic între 15% și 65%⁽²⁾.

■ **Transmiterea perinatală** face referire la contaminarea în momentul nașterii pe cale vaginală, când nou-născutul intră în contact direct cu celulele materne infectate de la nivelul colului și al vaginului sau prin operație cezariană cu membrane rupte⁽¹⁾.

■ **Transmiterea infecției prin intermediul laptelui matern** este susținută de câteva studii în care ADN-HPV a fost prezent în proporție de 2-8%⁽²⁾. S-a observat că prevalența HPV în laptele matern este mai ridicată cu cât ne îndepărtăm de momentul nașterii. Cel mai frecvent tip viral a fost HPV 16⁽³⁾. Studii ulterioare în acest sens sunt necesare deoarece nu s-au găsit corelații între tipul de HPV din lapte și cel identificat la nivelul mucoasei orale a nou-născutului⁽¹⁾. De asemenea, ar trebui luate în considerare detalii legate de durata de alăptare și de modul de administrare a laptelui matern⁽³⁾.

Transmiterea orizontală

Nou-născuții pot fi infectați prin contactul direct strâns cu membrii familiei, adulții cu leziuni de tip vegetație la nivelul mâinilor putând transmite virusul în momentul schimbării scutecelor și la toaleta zonei anogenitale.

Infecția orofaringiană cu HPV are rol important în transmiterea orizontală a virusului între membrii unei familii și poate explica prezența virusului la copiii cu mame HPV negative; virusul persistă o perioadă mai lungă la nivelul cavității bucale comparativ cu zona genitală, tulpinile virale implicate fiind în general cele cu risc scăzut, tipurile 6 și 11.

A fost descrisă și contractarea infecției prin intermediul obiectelor contaminate, însă această cale de transmitere este mai rar întâlnită la nou-născuți.

Un studiu a demonstrat că transmiterea materno-fetală pe cale orizontală în primele luni postnatal este mai importantă decât transmiterea intrauterină⁽⁴⁾.

La nou-născut, infecția este descrisă la nivel genital, oral, cutanat sau chiar la nivel conjunctival⁽²⁾. Ultimele studii au identificat o prevalență a infecției la nou-născut cuprinsă între 4% și 22%. Totuși, nu este cunoscută în prezent prevalența leziunilor anogenitale la pacienții de vârstă pediatrică.

Perioada de incubație nu a fost până în prezent studiată.

Este important de stabilit, atunci când este cazul, cât timp persistă infecția genitală, unele studii demonstrând că prezența ADN-ului viral identificat la nou-născut a fost persistentă până la vârsta de 2 ani, dar alte studii contrazic această afirmație^(1,4).

Odată ce a fost demonstrată transmiterea HPV la nou-născut, este important de evidențiat efectele pe care le are asupra acestuia.

Una dintre consecințele infecției este dezvoltarea **papilomatozei respiratorii recurente**. Aceasta este o afecțiune benignă, rară, fiind determinată cel mai frecvent de tipurile virale cu risc scăzut 6 și 11, pacienții infectați cu HPV 11 dezvoltând forme mai agresive ale bolii.

Transmiterea se face cel mai des în timpul nașterii spontane, fiind descris ca mecanismul clasic de contractare a infecției⁽⁵⁾.

Cel mai frecvent se manifestă la nivel laringian, dar se poate manifesta oriunde la nivelul tractului respirator, de la nivel faringian, arbore traheobronșic, până la parenchimul pulmonar. Mult timp, nou-născuții pot rămâne asimptomatici în primii ani de viață sau pot fi observate leziuni localizate la nivel oral la 10% dintre aceștia⁽⁵⁾.

Boala poate evolua cu regresie spontană sau poate progresa, mai ales la grupa de pacienți aflați sub tratament imunosupresor. Astfel că virusul își transformă caracterul în unul agresiv, ducând la obstrucția completă a căilor respiratorii, fiind necesare intervenții chirurgicale repetate, chiar și traheostomie pentru menținerea deschisă a căilor respiratorii. S-a observat că, pentru forma juvenilă a bolii, evoluția este mult mai agresivă, cu leziuni multiple și o frecvență crescută a recurențelor⁽⁶⁾, mai ales dacă aceasta se manifestă precoce^(5,6).

Unul dintre factorii de risc principali pentru nou-născut este prezența leziunilor materne cu localizare anogenitală pe parcursul sarcinii.

Leziunile tipice pentru papilomatoza respiratorie recurentă sunt descrise ca având o creștere exofitică, asemănătoare cu forma conopidei („cauliflower-like”). Pe lângă aspectul exofitic au mai fost descrise și formele sesile sau pedunculatate, cu afectare laringiană, mai ales la nivelul corzilor vocale, dar și subglotic⁽⁶⁾. S-a observat că afectarea laringiană subglotică este considerată factor de risc pentru traheostomie⁽⁵⁾.

Boala are manifestări clinice variate, la copii fiind descrisă triada formată din dispnee progresivă, răgușeală și stridor, dar mai pot fi prezente tusea și wheezingul. Din cauza acestei variabilități simptomatice, patologia este frecvent confundată cu laringită, bronșită sau astm, ceea ce întârzie diagnosticul final, ducând la lipsa răspunsului la tratament și agravarea progresivă a simptomatologiei.

Durata medie de la apariția simptomatologiei până la definitivarea diagnosticului final este cuprinsă între 1 și 8 ani⁽⁶⁾. S-a observat, într-un studiu recent, că numărul procedurilor medicale necesare pentru a controla boala este cu atât mai mare, cu cât diagnosticul este stabilit mai tardiv⁽⁵⁾.

De elecție pentru a pune diagnosticul este **examenul computer tomograf** (figura 1).

Imaginile tomografice evidențiază îngustarea locală sau difuză la nivel traheal sau la nivelul bronhiilor principale, cauzată de leziunile vegetante care prolabează în lumen. În ceea ce privește afectarea mai extinsă a parenchimului pulmonar, se pot decela leziuni nodulare solide sau polipoide, cu localizare centrală și cu tendință la confluație.

Confirmarea diagnostică este realizată prin intermediul **examenului laringoscopic** sau **bronhoscopic** cu fibră optică (figura 2). Bronhoscopia este cea mai bună metodă deoarece pune diagnosticul prin vizualizarea leziunilor și a modificărilor de mucoasă induse de acestea, dar permite și realizarea biopsiei, precum și anumite tehnici terapeutice.

Standardul de aur pentru diagnostic rămâne însă **examenul histopatologic** (figura 3).

În prezent, singurul tratament curativ rămâne cel chirurgical, de excizie a formațiunilor papilomatoase. Deoarece în continuare rămân multe complicații asociate actului chirurgical, precum stenoze laringiene severe, fistule traheo-esofagiene sau sinechii laringiene, se încearcă o conversie rapidă către microchirurgie laringiană cu microdebridări, pentru preservarea cât mai largă a epiteliului și, astfel, reducerea numărului de intervenții.

Recurența este prezentă din cauza persistenței genomului viral în țesutul adiacent leziunii, la nivelul căruia nu au avut loc procesele de hiperproliferație și care, în consecință, nu se distinge de cel normal, fiind practic un rezervor viral^(5,6).

Pentru prevenția dezvoltării bolii este recomandată în prezent vaccinarea, însă pentru moment nu este luată în considerare vaccinarea de rutină în cazul nou-născuților⁽⁶⁾.

În ultimii ani, un alt subiect controversat care are la bază infecția HPV îl reprezintă rolul acesteia ca factor de risc în sarcină și efectele adverse asupra sarcinii.

Este bine cunoscut faptul că unele dintre cele mai frecvente complicații care pot să apară în sarcină sunt avortul spontan și nașterea înainte de termen⁽⁸⁾. Infecțiile de tract genital inferior sunt principalii factori de risc, fiind estimat că aproximativ 38% dintre acestea prezente în timpul sarcinii induc naștere spontană înainte de termen⁽⁹⁾.

Fiziopatologic, agentul patogen ajunge la nivelul spațiului coriodecidual, unde stimulează local producția de citokine proinflamatorii, care vor determina eliberarea de prostaglandine. Acestea din urmă contribuie la stimularea contracțiilor uterine, ducând la naștere spontană înainte de termen⁽¹⁰⁾. În sarcină, modificările fiziologice care apar, inclusiv creșterea nivelului de hormoni steroizi, determină modificări imune care implică dezvoltarea toleranței fetale, dar în același timp și o capacitate mai redusă de a elimina infecțiile. Acesta ar fi motivul pentru care infecția HPV persistă pe durata sarcinii, pentru a regresa imediat după naștere, în cele mai multe cazuri⁽⁹⁾.

Într-un studiu recent au fost analizate probe de țesut placentar obținute în urma nașterilor la termen, a nașterilor spontane premature, avorturilor spontane și avorturilor programate, iar HPV a fost identificat la nivelul celulelor trofoblastice, dar și la nivelul celulelor Hofbauer, care sunt considerate macrofagele placentare, cu influență precoce asupra dezvoltării sarcinii. Rezultatele au arătat că nu există diferențe semnificative între prezența HPV în cazul sarcinilor normale față de sarcinile cu risc. Astfel, s-a considerat că, deși probele obținute de la nivel placentar au fost pozitive pentru HPV, acest lucru nu reprezintă un factor de risc pentru nașterile premature sau avorturile spontane.



Figura 1. Pacient în vârstă de 6 ani cu papilomatoză respiratorie recurentă. Se observă la nivel pulmonar cavități cu pereți subțiri și groși, dar și zone de emfizem pulmonar (*)⁽⁶⁾



Figura 2. Papilom laringian confluent – imagine endoscopică⁽⁷⁾

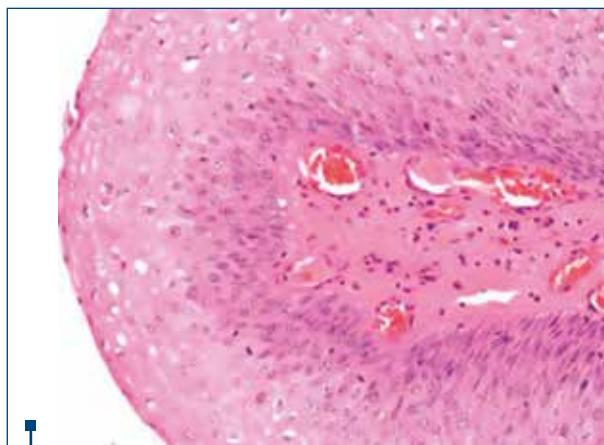


Figura 3. Exemplu tipic de papilomatoză respiratorie recurentă, efectele HPV incluzând: hiperplazia celulelor bazale, nucleomegalie și celule diskeratozice⁽⁷⁾

HPV se poate replica la nivelul celulelor trofoblastice și modifică astfel implantarea acestora la nivel endometrial sau inhibă formarea blastocistului⁽⁹⁾.

Sunt necesare studii ulterioare pentru a observa efectul pe care-l au aceste celule asupra HPV⁽⁸⁾.

Ulterior, s-a evidențiat că femeile care au născut spontan și înainte de termen erau pozitive pentru HPV, tulpini cu risc înalt, de tipul HPV 18, în comparație cu femeile care au născut la termen⁽¹⁰⁾.

Prezența HPV în sarcină influențează ruperea prematură a membranelor și determină o naștere înainte de termen care se asociază cu efecte adverse asupra nou-născutului, precum septicemie neonatală, sindrom funcțional respirator și greutate mică la naștere⁽¹¹⁾.

Acest lucru este susținut de un alt studiu, care evidențiază că HPV crește riscul de a naște un copil cu restricție de creștere intrauterină, în special încadrat în categoria „greutate foarte mică la naștere”⁽¹²⁾.

Au fost comparate prezența infecției HPV și riscul de prematuritate și hipertensiune arterială indusă de sarcină și nu s-a evidențiat o diferență statistică între grupul HPV-pozitiv și cel HPV-negativ, concluzia fiind că virusul nu are efecte adverse asupra sarcinii⁽¹³⁾.

Aceste rezultate sunt în concordanță sau în contradicție cu multe dintre studiile anterioare, ceea ce sugerează că sunt necesare alte studii efectuate pe cohorte de paciente mai mari, care să poată definitiva concluzii clare.

Se ia în continuare în considerare ideea conform căreia vaccinarea împotriva HPV are efecte benefice asupra sarcinii, deoarece scade riscul și incidența leziunilor maligne la nivelul colului cervical și astfel se reduc intervențiile la acest nivel, micșorând riscul de naștere înainte de termen⁽⁹⁾.

Există multiple controverse legate de efectele pe care ajunge să le aibă vaccinarea HPV asupra sarcinii și cum influențează sănătatea fetală. Cazurile descrise ale femeilor vaccinate în primul trimestru al sarcinilor nediagnosticate cu HPV și lipsa informațiilor de specialitate care să ateste siguranța în acest sens au dus la efectuarea unui studiu care compară cele două grupuri: expuse vaccinării și neexpuse.

Efectele adverse studiate au fost nașterile premature, dimensiunea mică pentru vârsta de gestație, greutatea mică la naștere, avortul spontan și nașterea unui făt mort. În

urma finalizării studiului s-a observat că nu există un risc fetal mai crescut în cazurile cu vaccinare față de cazurile nevaccinate.

Dintre efectele studiate în cazul gravidelor vaccinate, cel mai frecvent întâlnit a fost greutatea mică la naștere⁽¹⁴⁾. Totuși, studiile sunt insuficiente pentru a definitiva o concluzie⁽¹⁵⁾.

Evaluarea nou-născutului la risc

În cazul existenței unei suspiciuni cu privire la transmiterea infecției la nou-născut, se poate lua în considerare următorul algoritm:

1. Stabilirea vârstei la care au fost evidențiate leziunile, dacă există simptomatologia asociată (de exemplu, semne de infecție respiratorie) și istoricul familial (de exemplu, prezența leziunilor la alți membri ai familiei).
2. Identificarea posibilității de transmitere a infecției.
3. Examenul obiectiv, cu accent asupra conjunctivei, cavității bucale, laringelui, zonei genitale și anale.
4. Diagnosticul diferențial se face cel mai frecvent cu *Molluscum contagiosum* sau *condylomata lata*, leziune întâlnită în sifilis.

În ceea ce privește tratamentul, nu există suficiente studii clinice randomizate efectuate la grupa de vârstă pediatrică, dar în principal se ia în considerare regresia spontană, care este cea mai frecventă.

Tratamentul este dificil și există numeroase recurențe descrise, astfel încât recomandările sunt limitate la cazuri cu simptomatologie semnificativă. Pentru copii, cel mai frecvent utilizate metode sunt laser-terapia și cea prin diatermie, amândouă realizate sub control anestezic. Se recomandă urmărirea periodică a pacienților la intervale de 3-6 luni pentru a monitoriza în special apariția recăderilor⁽⁴⁾.

Concluzii

Marea heterogenitate a efectelor pe care HPV le are asupra sarcinii și a nou-născutului face necesară efectuarea unor studii cu un grad cât mai scăzut de variabilitate a metodelor de detecție a infecției și cu un lot populațional mai crescut. ■

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Bibliografie

1. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(3):429-35.
2. Trottier H, Mayrand MH, Coutlée F, Monnier P et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res.* 2016;2:145-52.
3. Louvanto K, Sarkola M, Rintala M, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Breast milk is a potential vehicle for human papillomavirus transmission to oral mucosa of the spouse. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(7):627-30.
4. Guidelines for the management of genital, anal and throat HPV infection in New Zealand, 9th Ed, 2017.
5. Silva L, Gonçalves CP, Fernandes AMF, Damrose EJ, Costa HO. Laryngeal papillomatosis in children: The impact of late recognition over evolution. *J Med Virol.* 2015;87(8):1413-7.
6. Fortes HR, von Ranke FM, Escusato DL, Araujo Neto CA, Zanetti G, Hochhegger B, Souza CA, Marchiori E. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med.* 2017;126:116-21.
7. Sajjan JA, Kerschner JE, Merati AL, Osipov V, Szabo S, Blumin JH. Prevalence of dysplasia in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(1):7-11.
8. Ambühl LMM, Leonhard AK, Widen Zakhary C, Jørgensen A, Blaakaer J, Dybkaer K, Baandrup U, Uldbjerg N, Sørensen S. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(10):1888-96.
9. Niyibizi J, Zanré N, Mayrand MH, Trottier H. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2017;6:53.
10. Mosbah A, Barakat R, Nabel Y, Barakat G. High-risk and low-risk human papilloma virus in association to spontaneous preterm labor: a case-control study in a tertiary center, Egypt. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(6):720-5.
11. Cotton-Caballero A, Dudley D, Ferguson J, Pettit K, Boyle A. Maternal Human Papillomavirus infection increases the risk of premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2017;129:5137.
12. Ford JH, Li M, Scheil W, Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;22:1-7.
13. Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, Tang Y, Khan MJ, Edwards RK. Evaluation of Human Papilloma virus as a risk factor for preterm birth or pregnancy-related hypertension. *Obstet Gynecol.* 2016;127(2):233-40.
14. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1223-33.
15. <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-vaccine-young-women.htm>