

Transmiterea materno-fetală a infecției HPV

Maternal-fetal transmission of human papillomavirus (HPV)

Simona
Vlădăreanu¹,
Radu
Vlădăreanu²,
Andrei
Chilianu³

1. Șef lucrări, doctor,
șef Clinică Neonatologie,
Spitalul Universitar
de Urgență Elias, București;
Universitatea de Medicină
și Farmacie "Carol Davila",
București
2. Profesor doctor,
șef Clinică
Obstetrică-Ginecologie,
Spitalul Universitar
de Urgență Elias, București;
Universitatea
de Medicină și Farmacie
"Carol Davila", București
3. Medic rezident,
Clinica
Obstetrică-Ginecologie,
Spitalul Universitar
de Urgență Elias, București

Abstract

Several studies have examined maternal-fetal transmission of human papillomavirus (HPV). This can occur through the following mechanisms: in the periconceptual period, during pregnancy and/or during perinatal period. Intrauterine transmission of HPV can be realised by hematogenous spread or by ascending infection from the maternal genital tract. HPV was detected in trophoblastic cells, placenta, amniotic fluid and umbilical cord. HPV has been identified in newborns and in children in the oropharyngeal region and anogenital region, both those born vaginally and those delivered by caesarean section. There is no clear consensus about the degree of protection that caesarean delivery can offer against maternal-fetal transmission. The consequences of vertical transmission of HPV on pregnancy and neonatal outcomes seem to depend on the moment of infection. Maternal-fetal transmission may play an important role in vaccination strategies and in clinical management of infected women in family planning before pregnancy. This review discusses current concepts regarding maternal-fetal transmission of HPV and possible consequences of fetal exposure to HPV for a better understanding of the natural history of HPV infection and possible preventive measures.

Keywords: HPV, pregnancy, maternal-fetal transmission, perinatal

Rezumat

Mai multe studii au analizat transmiterea materno-fetală a infecției cu virusul papiloma uman (HPV). Aceasta se poate realiza în perioada periconcepțională, în cursul sarcinii și/sau în perioada perinatală. Transmiterea intrauterină a HPV se poate realiza pe cale hematogenă sau prin ascensionarea infecției de la nivelul tractului genital matern, HPV fiind depistat în celulele trofoblastice, placentă, lichid amniotic și cordonul ombilical. HPV a fost identificat la nou-născuți și la copii la nivelul regiunii orofaringiene și al celei anogenitale, atât la cei născuți pe cale vaginală, cât și la cei extrași prin operație cezariană. Astfel, nu există un consens asupra gradului de protecție pe care l-ar putea oferi operația cezariană. Consecințele transmiterii verticale a HPV asupra evoluției sarcinii și nou-născutului par dependente de momentul infectării. Transmiterea materno-fetală a infecției HPV poate avea un rol important în realizarea programelor de vaccinare și în managementul clinic al femeilor infectate care își doresc o sarcină. Acest review ia în discuție conceptele curente cu privire la transmiterea materno-fetală a HPV și posibilele consecințe ale expunerii fetale la HPV pentru o mai bună înțelegere a istoriei naturale a infecției HPV și a posibilelor acțiuni de prevenție.

Cuvinte-cheie: HPV, sarcină, transmitere materno-fetală, perinatală

Introducere

HPV este cea mai comună infecție cu transmitere sexuală la populația umană și reprezintă o cauză principală a cancerului de col uterin la femei⁽¹⁾. Au fost identificate aproximativ 200 de genotipuri diferite ale HPV, mai mult de 40 infectând regiunea anogenitală⁽²⁾. Deși aceste genotipuri afectează predominant adulții, principală cale de transmitere fiind cea sexuală, se observă o creștere a raportării afecțiunilor asociate infecției HPV la nivelul mucoasei anogenitale și orofaringiene la copii și nou-născuți care au mame infectate cu HPV⁽³⁾.

Rata infecției HPV la gravide variază în diferite studii de la 6% la 65%, cu o medie de aproximativ 24%. Cu privire la frecvența transmiterii materno-fetale a HPV, au fost raportate frecvențe variabile de la 4% până la 40-80% în diferite studii⁽⁴⁻⁷⁾. Variația mare a ratelor de infecție neonatală este determinată de diferențele între populațiile studiate, tehnicile și metodologiile diferite utilizate pentru prelevarea probelor biologice sau pentru depistarea ADN-ului viral, designul studiilor și de utiliza-

rea cazurilor control. Rezultatele pot fi influențate și de tipul de naștere, și de statusul matern înainte de naștere.

Mecanismele transmiterii materno-fetale a HPV

Transmiterea verticală a infecției HPV poate fi împărțită în: transmitere periconcepțională (în timpul fertilizării ovulului sau imediat după fertilizare), prenatală (în cursul sarcinii) sau perinatală (în timpul nașterii sau imediat după naștere)^(1,3,8).

Transmiterea periconcepțională

ADN HPV a fost detectat la niveluri diferite ale sistemului reproductiv masculin⁽⁹⁾, în structura spermatozoizilor și a spermei^(10,11), dar și la nivelul endometrului și al ovarelor^(12,13). Astfel, s-a sugerat că HPV se poate transmite în timpul fertilizării, prin intermediul spermatozoidului sau al ovulului infectat, sau ulterior^(1,8). Însă semnificațiile acestor descoperiri nu sunt certe, iar pentru confirmarea acestei căi de transmitere sunt necesare studii suplimentare.

Transmiterea prenatală - infecția intrauterină

Infecția intrauterină și transmiterea prenatală sunt susținute de identificarea ADN HPV în lichidul amniotic, membranele fetale, placentă și cordonul ombilical⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Transmiterea transplacentară se poate realiza pe cale ascendentă de la nivelul tractului genital matern, prezența ADN HPV în lichidul amniotic, placentă sau la nivelul cordonului ombilical, fiind asociată cu istoricul de anomalii ale citologiei PAP și cu leziuni cervicale intraepiteliale prezente la gravide, sau cu istoricul de condiloame genitale, acestea crescând riscul ca nou-născutul să fie HPV-pozitiv^(1,16,18). Nivelul încărcăturii virale se asociază direct proporțional cu transmiterea verticală a HPV⁽¹⁹⁾.

În cursul sarcinii, colul uterin suferă modificări anatomice și imunologice care pot crește susceptibilitatea gravidei la infecții. Hormonii steroizi, crescuți în sarcină, pot reprezenta cofactori ai proliferării epiteliale a HPV. S-a arătat că în primele două trimestre ale sarcinii există o susceptibilitate crescută pentru HPV. Modificările hormonale sau imunologice pot influența prevalența HPV și clearance-ul în cursul sarcinii. Se poate vorbi despre o infecție latentă care se activează în cursul sarcinii^(20,21).

S-a identificat ADN HPV la nivelul celulelor polimorf-nucleare din sângele periferic, susținând posibilitatea unui transfer al celulelor materne împreună cu virusul prin bariera materno-fetală^(22,23). Țesutul corionic și cel placentar pot fi infectate, astfel, pe cale hematogenă, iar în condiții de imunosupresie, pasajul limfocitelor care conțin HPV latent poate să crească⁽⁸⁾.

Transmiterea perinatală

Reprezintă principala teorie a transmiterii materno-fetale a infecției HPV, fătul venind în contact cu celulele infectate ale colului și vaginului în timpul nașterii. S-a observat că prevalența ADN HPV la nivelul celulelor cervicale și vaginale exfoliate este mai mare în ultimul trimestru de sarcină⁽²¹⁾.

Medeiros și colaboratorii⁽⁴⁾ au realizat singurul review sistematic cu privire la transmiterea verticală a HPV la gravidele asimptomatice și la asocierea acesteia cu modul de naștere. S-a concluzionat că existența unui test HPV-pozitiv la mamă crește riscul transmiterii (risic relativ, RR=4,8). Rata medie de transmitere materno-fetală a HPV a fost de 6,5% și riscul fiind mai mare după nașterea vaginală decât după operația cezariană (18% versus 8%, RR=1,8).

Park și colaboratorii⁽³⁾ au raportat o rată a transmiterii verticale de 18,2%, fiind corelată cu infecția maternă multiplă HPV și cu nașterea vaginală, perioada perinatală reprezentând calea principală de transmitere.

Într-un studiu finlandez s-a concluzionat că modalitatea de naștere nu are predictibilitate asupra statusului HPV al nou-născutului^(18,24).

Nu există un consens cu privire la gradul de protecție oferit de operația cezariană pentru evitarea transmiterii materno-fetale a HPV. Operația cezariană nu asigură o protecție completă, iar transmiterea se poate pro-

duce transplacentar, papilomatoza respiratorie fiind observată și în cazurile cu cezariană electivă. Operația cezariană este recomandată în cazurile de condilomatoză genitală, care determină obstrucția canalului de naștere, sau în cazurile în care nașterea vaginală ar determina o sângerare excesivă în urma lacerăției leziunilor condilomatoase^(1,21).

Factorii de risc asociați cu transmiterea materno-fetală a HPV sunt: infecția HPV asimptomatică la femeia gravidă, nașterea vaginală la gravidele cu condiloma acuminată, statusul HPV matern, citologia PAP modificată, vârsta maternă (adolescente, tinere), infecția multiplă HPV maternă, travaliul prelungit, primiparitatea, ruptura prematură de membrane și istoricul de imunosupresie^(3,25,26).

Implicațiile transmiterii verticale a HPV. Aspecte clinice

Prezența HPV poate determina: condiloame cutanate, papilomatoză orală, papilomatoză respiratorie recurentă, condiloame anogenitale. Papilomatoza respiratorie recurentă (PRR), o complicație bine-cunoscută, constă în dezvoltarea de multiple papiloame scuamoase la nivelul corzilor vocale, cu extensie la epiglotă și zona subglotică și prezența de membrane mucoase la nivel oral și nazal, în cazuri rare implicând traheea și bronhiile. Este o afecțiune cu potențial vital, din cauza tendinței de creștere a dimensiunilor și a numărului leziunilor, determinând obstrucția căilor respiratorii. PRR are o distribuție bimodală, în funcție de vârstă: forma juvenilă (la copiii mai mici de 5 ani) și forma adultă^(1,8).

PRR cu debut juvenil este o afecțiune rară (0,6-4 cazuri la 100.000 de copii), dar agresivă. Deși mulți nou-născuți sunt expuși la HPV, puțini dezvoltă afecțiunea, iar evoluția acesteia diferă de la un copil la altul. Prezența condiloamelor genitale materne în cursul sarcinii și modalitatea de naștere sunt corelate cu dezvoltarea PRR juvenilă. PRR juvenilă se asociază frecvent cu genotipurile HPV 6 și 11^(25,27,28).

Transmiterea intrauterină și infecția trofoblastului cu HPV pot reduce numărul celulelor trofoblastice, prin apoptoză, așa cum s-a constatat în studii *in vitro*, și poate influența procesul de adeziune a trofoblastului la endometru și de invazie placentară în peretele uterin. Aceste teorii susțin posibilitatea implicării HPV în unele avorturi spontane și în disfuncții placentare asociate cu nașterea prematură^(29,30).

Există controverse cu privire la depistarea ADN HPV după naștere și dacă aceasta reflectă o infecție reală sau o contaminare a nou-născutului. Infecția HPV are o perioadă lungă de latență, iar detectarea repetată a HPV în aceeași zonă este considerată a fi infecție persistentă. Virusul poate rămâne într-o perioadă de latență până la momentul în care anumite dezechilibre celulare stimulează activarea virală și replicarea. Latența virală poate explica depistarea tranzitorie sau absența HPV observate la unii copii infectați, cu mame HPV-pozitive^(1,3).

Studii prospective au confirmat că un număr mare de nou-născuți sunt infectați cu HPV, iar HPV poate persista la nivelul mucoasei orale și al celei genitale la copii. Singura modalitate de estimare a persistenței infecției este de a depista ADN HPV în studiile de urmărire. Diferite studii au raportat prezența ADN HPV numai în primele zile post-partum, implicând o contaminare pasivă. Însă alți autori au raportat prezența ADN HPV și la 6 săptămâni, 6 luni, 12 luni și chiar la 3 ani după naștere^(3,8). Aceste discordanțe pot fi determinate de designul diferit al studiilor, diferențele regionale între femeile recrutate în studii și diferențele între metodele utilizate pentru detecția HPV⁽⁶⁾.

Regresia infecției la copil în cursul perioadei de urmărire poate fi determinată de anticorpii neutralizanți materni, care oferă o protecție imunitară nou-născuților⁽¹⁸⁾.

În studii a fost raportată o concordanță a genotipurilor HPV în 57-69% din perechile mamă-nou-născut, indicând faptul că poate exista și altă cale de transmitere, cea post-natală⁽³¹⁾. Transmiterea orizontală se poate produce prin intermediul persoanelor care vin în contact cu nou-născutul, prin contactul cu leziuni cutanate infectate, sau transmiterea prin intermediul laptelui infectat HPV, în alăptare^(6,21).

Prevenirea infecției HPV. Vaccinarea HPV

Prevalența acestui mod de transmitere virală non-sexuală poate avea o influență importantă asupra strategiilor de vaccinare și asupra managementului clinic al femeii infectate în cursul planificării familiale înainte de sarcină.

Vaccinarea HPV reprezintă un progres semnificativ în reducerea morbidității și mortalității asociate infecției HPV. Cele mai frecvente genotipuri HPV identificate atât la mame, cât și la nou-născuți fac parte din tipurile-țintă pentru care se efectuează vaccinarea. Vaccinul HPV nu este recomandat în cursul sarcinii.

Alte strategii pentru prevenirea/reducerea infecției HPV constau în reducerea perioadei infecțioase și reducerea probabilității transmiterii prin măsuri educaționale de prevenție.

Concluzii

Rezultatele necesită o interpretare cu atenție în funcție de caracteristicile demografice, caracteristicile studiilor și metodele de detecție a HPV utilizate. Cu programele de vaccinare împotriva HPV, care sunt în curs de implementare în multe țări, este importantă înțelegerea istoriei naturale a HPV.

Evidențele actuale susțin posibilitatea transmiterii materno-fetale a HPV. Se descrie prezența unei rețele complexe de evenimente, ce determină transmiterea verticală. Consecințele acestui proces asupra evoluției sarcinii și a nou-născutului par dependente de momentul infectării.

Imediat după naștere, statusul HPV-pozitiv al nou-născutului poate indica o infecție dobândită *in utero* sau o contaminare cu celule materne infectate. Această cale de transmitere trebuie studiată în detaliu pentru a înțelege mecanismele infecției și pentru a elabora măsuri preventive împotriva afecțiunilor asociate HPV. ■

Bibliografie

- Freitas AC, Mariz FC et al. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1451-6.
- Garland SM. Human papillomavirus update with a particular focus on cervical disease. *Pathology*. 2002;34(3):213-24.
- Park H, Lee SW et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology*. 2012;9:80.
- Medeiros LR, Ethur AB et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica*. 2005;21(4):1006-15.
- Martinez GG, Troconis JN. Natural history of the infection for human papillomavirus: an actualization. *Invest Clin*. 2014;55(1):82-91.
- Hahn HS, Kee MK et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(2):202-6.
- Smith EM, Parker MA et al. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;2010:326369.
- Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS*. 2010;118(6-7):494-509.
- Giovannelli L, Migliore MC et al. Penile, urethral, and seminal sampling for diagnosis of human papillomavirus infection in men. *J Clin Microbiol*. 2007;45(1):248-51.
- Garolla A, Pizzol D et al. The role of human papillomavirus on sperm function. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(4):232-7.
- Foresta C, Garolla A et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil Steril*. 2010;93(3):802-6.
- O'Leary JJ, Landers RJ et al. Human papillomavirus and mixed epithelial tumors of the endometrium. *Hum Pathol*. 1998;29(4):383-9.
- Lai CH, Hsueh S et al. Human papillomavirus in benign and malignant ovarian and endometrial tissues. *Int J Gynecol Pathol*. 1992;11(3):210-5.
- Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM et al. Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. *Gynecol Oncol*. 1994;54(2):152-8.
- Rombaldi RL, Serafini EP et al. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virology*. 2009;6:83.
- Sarkola ME, Grenman SE et al. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1181-8.
- Rombaldi RL, Serafini EP et al. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology*. 2008;5:106.
- Rintala MA, Grenman SE et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):376-81.
- Kaye JN, Cason J et al. Viral load as a determinant for transmission of human papillomavirus type 16 from mother to child. *J Med Virol*. 1994;44(4):415-21.
- Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ et al. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *Br J Cancer*. 2002;87(1):75-80.
- Hong Y, Li SQ et al. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. *BMC Infect Dis*. 2013;13:109.
- Bodaghi S, Wood LV et al. Could human papillomaviruses be spread through blood? *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5428-34.
- Younes AS, Csire M et al. Heterogeneous pathways of maternal-fetal transmission of human viruses (review). *Pathol Oncol Res*. 2009;15(3):451-65.
- Sarkola M. Human papillomavirus in mothers before and after delivery. A three year follow-up study. *Turku*. 2009.
- Silverberg MJ, Thorsen P et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):645-52.
- Skoczynski M, Gozdzicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Risk factors of the vertical transmission of human papilloma virus in newborns from singleton pregnancy - preliminary report. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(3):239-42.
- Niyibizi J, Rodier C et al. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(2):186-97.
- Rodier C, Lapointe A et al. Juvenile respiratory papillomatosis: risk factors for severity. *J Med Virol*. 2013;85(8):1447-58.
- Boulenouar S, Weyn C et al. Effects of HPV-16 E5, E6 and E7 proteins on survival, adhesion, migration and invasion of trophoblastic cells. *Carcinogenesis*. 2010;31(3):473-80.
- Gomez LM, Ma Y et al. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum Reprod*. 2008;23(3):709-15.
- Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11(2):259-74.