

HPV in gravidanza: stato dell'arte e nostra valutazione clinica dei più appropriati metodi diagnostici e terapeutici

G. LOMBARDI, A.M. FERRI, C. ARRIVI, G. DI LEONE, P. AVITTO

RIASSUNTO: HPV in gravidanza: stato dell'arte e nostra valutazione clinica dei più appropriati metodi diagnostici e terapeutici.

G. LOMBARDI, A.M. FERRI, C. ARRIVI, G. DI LEONE, P. AVITTO

L'HPV (Papillomavirus umano) è l'agente eziologico dei condilomi genitali, capace di penetrare attraverso minime abrasioni della cute e delle mucose durante i rapporti sessuali e trasmissibile anche per fomite. Attualmente è ritenuto il principale responsabile della genesi del cervicocarcinoma e dei suoi precursori, in particolare HPV-16 e 18.

L'infezione da HPV compare in giovani donne sessualmente attive e sembra che la gravidanza favorisca lo sviluppo di tale infezione per il diverso bilancio ormonale e immunitario. La diagnosi è prevalentemente clinica e citologica, riservando l'utilizzo di biotecnologie molecolari, quali il Southern Blot per la ricerca del genoma virale, alle lesioni sospette o asintomatiche. Tuttavia, l'esame citonologico rimane il gold standard per la scoperta e la caratterizzazione delle lesioni da HPV.

La terapia prevede il trattamento dei condilomi con la CO₂ vaporizzazione laser, che consente un approccio terapeutico sicuro ed efficace sulle lesioni da HPV in gravidanza.

SUMMARY: HPV in pregnancy: state of art and our clinical assessment of most appropriate diagnostic and therapeutic methods.

G. LOMBARDI, A.M. FERRI, C. ARRIVI, G. DI LEONE, P. AVITTO

The HPV is the etiological agent of the genital condyloma, able to penetrate through minimal abrasions of skin and mucosae during the sexual intercourse. It is transmissible through fomes. The condylomatous lesions, even when present, can stay in latent or asymptomatic forms. Currently, the HPV, particularly HPV-16 and 18 is considered the major responsible of genesis of cervical cancer and its precursors.

The HPV infection appears in young sexually active women. Pregnancy favours the development of such infection because of its characteristic hormonal and immunity balance.

Most of the times, the diagnosis is clinical and cytological. The use of bi-molecular technology, as the Southern Blot for the research of the viral genome, is reserved to suspected or asymptomatic lesions. The cytonologic exam remains the gold standard for the diagnosis and the characterization of HPV lesions. The treatment of the condylomas consists in CO₂ laser-vaporization. This allow a safe and effective therapeutic approach on the HPV lesions in pregnancy.

KEY WORDS: Virus Umano del Papilloma (HPV) - Malattia Sessualmente Trasmessa (STD) - Condizioni genitali - Displasia Cervicale - Lesioni Intraepiteliali Squamose (SIL) - Neoplasia Cervicale Intraepiteliale (CIN) - Cancro cervicale. Human Papilloma Virus (HPV) - Sexually Transmitted Disease (STD) - Genital Warts - Cervical Dysplasia Squamous Intraepithelial Lesion (SIL) - Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) - Cervical Cancer.

Introduzione

Il Papillomavirus Umano è l'agente eziologico dei condilomi genitali ed il principale responsabile della genesi del carcinoma cervicale e dei suoi precursori.

L'infezione può mantenersi anche allo stato latente in tessuti apparentemente sani, manifestandosi spesso in concomitanza di particolari condizioni organiche, quali la gravidanza.

Durante lo stato gravidico, infatti, le lesioni genita-

li da HPV presentano una più marcata evoluzione, dovuta soprattutto all'aumentato apporto di sangue in questa zona, con frequenti recidive particolarmente nel terzo trimestre. L'intensa attività di replicazione virale, favorita dalla gravidanza, porta, dunque, ad un significativo incremento dei reperti citologici positivi per HPV e CIN, con una prevalenza pari a circa il 2%, secondo i dati riscontrati in questo nostro studio.

In particolare, un tale riscontro è più frequente in pazienti che non abbiano effettuato un esame citonologico nei 12-24 mesi antecedenti allo stato gravidico. L'esame colposcitologico, infatti, pur essendo raccomandato dalle principali Linee-Guida dell'OMS non viene praticato routinariamente in tutte le pazienti come screening durante le visite preconcezionali o almeno non in tutti i centri. L'utilità è individuare

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
D.A.I. Ginecologia, Ostetricia e Puericultura
(Direttore: P. Benedetti Panici)
Profiliassi e Diagnosi, Ginecologia Oncologica, Senologia - Progetto Donna
(Direttore: P. Avitto)

© Copyright 2005, CIC Edizioni Internazionali, Roma

precocemente l'HPV e le lesioni preneoplastiche causate dal virus.

Questi mancati follow-up rendono difficile un attento controllo nel tempo dell'infezione da HPV e di possibili lesioni intraepiteliali, per stabilire una eventuale terapia.

La nostra preoccupazione si è rivolta, pertanto, non solo alla possibilità che tale infezione porti, alla lunga, alle temute sequele neoplastiche, ma soprattutto al riconoscimento delle lesioni displastiche causate dall'infezione stessa.

Abbiamo notato che la prevalenza dell'infezione è inversamente proporzionale all'età delle pazienti e direttamente proporzionale alla loro attività sessuale, anche in gravidanza.

Inoltre, le lesioni preneoplastiche non sono visibili all'esame speculare, ad eccezione di particolari lesioni cheratinizzate, per cui la quasi totalità delle lesioni è scoperta grazie allo screening citologico ed alla colposcopia. Se la valutazione citologica in gravidanza è positiva, la colposcopia assume un ruolo primario nella decisione clinica. La lesione va quindi monitorata sia mediante citologia che colposcopia, ad intervalli trimestrali. La biopsia è invece limitata ai casi fortemente sospetti di carcinoma invasivo, mentre è assolutamente controindicato il curettage endocervicale per l'elevato rischio di indurre lesioni alle membrane amniocoriali. La caratterizzazione delle lesioni sospette o asintomatiche, richiede, tuttavia, l'impiego di tecniche altamente sensibili per la tipizzazione virale, quali ad esempio il Southern Blot o la PCR.

L'approccio terapeutico raccomandato in gravidanza si basa prevalentemente sulla vaporizzazione delle lesioni con laser a CO₂.

Questo lavoro si prefigge di riportare il nostro contributo in merito all'evoluzione delle lesioni da HPV in gravidanza, unito ad un'attenta revisione della letteratura.

Materiali e metodi

Abbiamo sottoposto a screening citologico con Pap-test ed a colposcopia 120 gestanti, in epoca gestazionale compresa tra 8 e 16 settimane, nell'ambito di uno studio effettuato dal Giugno 2000 al settembre 2004. I risultati emersi evidenziano una prevalenza dell'infezione da HPV pari al 3.7% delle gestanti campionate. I prelievi citologici sono stati ripetuti ad intervalli trimestrali. La biopsia è stata eseguita solo nei casi sospetti all'esame colposcopico. Inoltre, ogni campione è stato analizzato per la presenza di diversi sottotipi di HPV. Infatti, correlate con l'infezione da HPV sono le neoplasie cervicali intraepiteliali, CIN, soventemente associate ai sierotipi virali 16, 18, 33.

Tuttavia, durante la gravidanza non pare stabilirsi un maggiore rischio di evoluzione delle CIN, che andranno pertanto valutate allo stesso modo che nei periodi al di fuori della gestazione.

Il nostro obiettivo è stato, dunque, valutare la relazione tra HPV e gravidanza e nella fattispecie, l'eventuale influenza della gravidanza sul decorso delle lesioni.

Risultati

Sono stati raccolti i prelievi citologici di 120 pazienti gravide, sottoposte a Pap-test e successivamente a colposcopia. Delle 120 pazienti testate, 5 sono risultate positive (3.7%): 2 di loro presentavano un'infezione definita "a basso rischio", 1 ad alto rischio, le rimanenti 2 pazienti presentavano una combinazione di sottotipi virali a basso e ad alto rischio. La prevalenza dell'HPV in gravidanza è compresa tra lo 0.5 ed il 3% ed è probabilmente sottostimata.

Discussione

L'HPV è il più comune agente eziologico delle infezioni virali del tratto genitale femminile. Tale virus appartiene ad un'ampia famiglia con più di 100 sottotipi, alcuni dei quali associati ad un più elevato rischio oncologico per evoluzione a carcinoma della cervice uterina.

I sierotipi HPV 6 e 11, a basso potere oncogeno, sono solitamente gli agenti eziologici dei condilomi visibili a livello di *vulva, vagina, cervice uterina, uretra e ano*.

Il picco d'infezione più alto si evidenzia in un range tra i 18 e i 35 anni. Si trasmette prevalentemente con l'attività sessuale, tuttavia non attraverso il sangue o i liquidi biologici come lo sperma, ma attraverso i *contatti genitali cute-cute* (il condom può non proteggere) e per fomiti.

Il virus può causare infezione sotto 3 forme: clinica, subclinica o latente. La manifestazione clinica più rappresentativa è il condiloma genitale.

La forma subclinica, non evidenziabile con la sola ispezione colposcopica, può essere evidenziata all'esame citologico (Pap-test).

Attualmente, questo esame rappresenta il *gold standard* per la diagnosi precoce di HPV e delle lesioni precancerose. Inoltre, il Pap-test, associato alla colposcopia, riduce il rischio di sottostimare CIN e Ca invasivo, rassicura la paziente, consente di effettuare biopsie mirate e permette di orientare la terapia. L'accuratezza diagnostica di Pap-test e colposcopia è di circa il 90% per ognuna delle due tecniche, quando eseguite separatamente; si avvicina al 100% quando

sono eseguite in modo combinato.

I condilomi genitali possono proliferare e diventare friabili durante la gravidanza a causa di tre elementi:

- 1) la gravidanza rappresenta un momento fisiologico di più attiva replicazione virale;
- 2) la replicazione viene probabilmente attivata sia dallo stato di immunosoppressione, che da una diretta influenza esercitata dagli ormoni sessuali sugli elementi regolatori del DNA virale;
- 3) la carica virale aumenta, indipendentemente dal numero di cellule infettate, che resta invariato.

La prevalenza dell'HPV in gravidanza è compresa tra lo 0.5 ed il 3% ed è probabilmente sottostimata; infatti attraverso l'impiego di biotecnologie altamente sensibili quali Southern Blot e PCR si possono evidenziare frammenti virali nel 10-29% di cervici uterine con esame colpocitologico normale.

Questa infezione, tuttavia, non è correlata ad aborto, parto prematuro o altri tipi di complicazioni e sia il Pap-test che la colposcopia possono essere eseguiti senza problemi in gravidanza.

Qualche volta i condilomi genitali possono crescere in numero e dimensioni durante la gravidanza ma, a meno di condilomatosi vulvo-vaginali floride e particolarmente diffuse, tali da rappresentare una fonte di temibile infezione laringea per il neonato, raramente danno problemi al parto (che può tranquillamente avvenire per via vaginale, in mancanza ovviamente di altre complicazioni). Comunque, qualora ce ne fosse bisogno, appropriati trattamenti durante la gravidanza includono la rimozione chirurgica, la crioterapia con nitrogeno liquido e l'ablazione laser con CO₂.

È controindicato, in gravidanza, l'utilizzo di podofillina, 5-FU, bleomicina e interferone. L'imiquimod, analogamente all'interferone, stimola il sistema immunitario e dovrebbe essere riservato in gravidanza solo ai condilomi recidivanti dopo altre terapie eseguite.

Questi farmaci, infatti, nonostante non si siano rivelati causa di malformazioni fetali o di problemi alla madre, sono sconsigliati in gravidanza, se non in casi di assoluta necessità. Infatti, studi su cavie, utilizzando però dosi più elevate rispetto a quelle raccomandate nell'uomo, hanno causato problemi alle ossa, al SNC e basso peso del neonato alla nascita.

La CO₂ vaporizzazione laser si è rivelata, invece, un trattamento sicuro ed efficace sui condilomi in gravidanza. Essa permette la vaporizzazione dell'epitelio fino allo strato malpighiano, vale a dire ad una profondità di 1-1.2 mm, riducendo notevolmente la

carica virale. Tuttavia, non sono rare le recidive dopo il parto. Il periodo ottimale per eseguirla è dal II trimestre in poi. Sembra appropriato eseguire il trattamento al di fuori del periodo di una possibile nascita prematura: una superinfezione delle superfici della ferita potrebbe portare ad un'infezione ascendente con conseguente parto prematuro o rottura del sacco amniotico.

Viene utilizzato il laser CO₂ ultrapulsato, che ha completamente rivoluzionato i risultati della laser chirurgia. Infatti, questo strumento, grazie alla particolare gestione del suo impulso luminoso, è in grado di emettere una luce infrarossa, bene assorbita dall'acqua della pelle e capace di vaporizzare istantaneamente solo la pelle irraggiata, senza provocare alcun tipo di danno alla cute circostante.

Conclusioni

Analizzando i risultati del nostro studio, si evince che effettuando routinariamente il Pap-test in gravidanza ci è stato possibile diagnosticare precocemente lesioni da HPV e vari gradi di displasia cervicale che sarebbero, altrimenti, rimasti misconosciuti.

Riteniamo che l'utilità di essere a conoscenza della presenza di un'infezione da HPV in gravidanza sia indubbia. Dunque, insistiamo nel proporre di inserire il Pap-test e l'esame colposcopico tra le indagini di routine delle visite prenatali. L'atteggiamento più corretto dopo aver fatto diagnosi di HPV e di eventuali lesioni displasiche di vario grado in gravidanza è la vigile attesa affiancata da un assiduo follow-up.

Pertanto, la gravidanza può essere vissuta con serenità ed in maniera assolutamente normale. Molto spesso i condilomi regrediscono da soli dopo il parto. Qualora fosse necessario, ad esempio, in presenza di condilomi di dimensioni cospicue, il trattamento più indicato in gravidanza è la vaporizzazione con laser CO₂. Proprio quest'ultima, di recente, si è rivelata la tecnica più efficace nel trattamento dei condilomi in gravidanza, per l'estrema precisione e per la rapida *restitutio ad integrum* che solitamente consente. Inoltre, la percentuale di recidive riscontrabile in gravidanza con la laser-terapia è bassa, dell'ordine del 15-20%, dato che fa preferire questa tecnica ad altre modalità di trattamento quali, per esempio, la crioterapia, associata invece ad un eccessivo numero di recidive.

Bibliografia

1. BUZALOV S., KHRISTAKIEVA E.: *The treatment of neglected cases of condylomata acuminata in pregnant women with the Nd: Yag laser*. Akush Ginekol, (Sofia) 1995.
2. LU D.W., PIROG E.C., ZHU X., WANG H.L., PINTO K.R.: *Prevalence and typing of HPV DNA in atypical squamous cells in pregnant women*. Acta Cytol, 47(6):1008-16, 2003.

3. SIDDIQUI G., KURZEL R.B., LAMPLEY E.C., KANG H.S., BLANKSTEIN J.: *Cervical dysplasia in pregnancy: progression versus regression post-partum*. Int J Fertil Womens Med, 46(5):278-80, 2001.
4. KENNEDY A.W., SALMIERI S.S., WIRTH S.L., BISCOTTI C.V., TUASON L.J., TRAVARCA M.J.: *Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) detected on cervical cytology screening*. Gynecol Oncol, 63(1):14-8, 1996.
5. BELCASTRO M., MILLER M.R., FLYNN D.C., SOISSON A.P.: *C/EBPbeta activity and HPV-16 E6/E7 mRNA expression are not altered by imiquimod (ALDARA) in human cervical cancer cells in vitro*. Gynecol Oncol, 92(2):660-8, 2004.
6. FERENCZY A.: *Treating genital condyloma during pregnancy with the carbon dioxide laser*. Am J Obstet Gynecol. 1;148(1):9-12, 1984.
7. DUNN T.S., GINSBURG V., WOLF D.: *Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review*. Gynecol Oncol. 90(3):577-80, 2003.
8. MICHAEL C.W., ESFAHANI F.M.: *Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears*. Diagn Cytopathol, 17(2):99-107, 1997.
9. SIRISTATIDIS C.H., VITORATOS N., MICHAILIDIS E., SYCIOTIS C., PANAGIOTOPOULOS N., KASSANOS D., SALAMALEKIS E.: *The role of the mode of delivery in the alteration of intrapartum pathological cervical cytologic findings during the postpartum period*. Eur J Gynaecol Oncol, 23(4):358-60, 2002.
10. GRCE M., HUSNJAK K., MATOVINA M., MILUTIN N., MAGDIC L., HUSNJAK O., PAVELIC K.: *Human papillomavirus, cytomegalovirus, and adeno-associated virus infections in pregnant and nonpregnant women with cervical intraepithelial neoplasia*. J Clin Microbiol, 42(3):1341-4, 2004.
11. NAYAR R., TABBARA S.O.: *Atypical squamous cells: update on current concepts*. Clin Lab Med, 23(3):605-32, 2003.
12. PENG P., WENG X., GU Z.: *Detection of the asymptomatic infection by human papillomavirus in pregnant women and neonates*. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 35(9):523-6, 2000.
13. GAJEWSKA M., JABIRY-ZIENIEWICZ Z.: *Pregnancy and delivery course with pregnant women with abnormal cervical cytology*. Ginekol Pol, 73(4):320-4, 2002.
14. ARENA S., MARCONI M., UBERTOSI M., FREGA A., ARENA G., VILLANI C.: *HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution*. Minerva Ginecol, 54(3):225-37, 2002.
15. BEBY-DEFAUX A., BOURGOIN A., RAGOT S., BATTANDIER D., LEMASSON J.M., RENAUD O., BOUGUERMOUH S., VIENNE MD MDE L., AGIUS G.: *Human papillomavirus infection of the cervix uteri in women attending a Health Examination Center of the French social security*. J Med Virol, 73(2):262-8, 2004.
16. AULT K.A.: *Human papillomavirus infections: diagnosis, treatment, and hope for a vaccine*. Obstet Gynecol Clin North Am, 30(4):809-17, 2003.
17. CHAN P.K., CHANG A.R., TAM W.H., CHEUNG J.L., CHENG A.F.: *Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls*. J Med Virol, 67(4):583-8 2002.
18. BIERNAT I., SZCZUDRAWA A., TOMASZCZYK J., LUDWIN A.: *HPV infection in pregnant women*. Ginekol Pol, 74(10):1066-9, 2003.
19. ZIEGLER A., KASTNER C., CHANG-CLAUDE J.: *Analysis of pregnancy and other factors on detection of human papilloma virus (HPV) infection using weighted estimating equations for follow-up data*. Stat Med, 22(13):2217-33, 2003.
20. CHEN X., ZHAO C., ZHANG Y.: *Effects of human papillomavirus infection on pregnant women and chorionic trophoblasts*. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 34(8):459-61, 1999.
21. SZCZUDRAWA A., ADAMEK K., PITYSKI K.: *Precancerous lesions and cervical cancer vs HPV infection in pregnant women-cytological assessment*. Ginekol Pol, 73(4):331-6, 2002.
22. ARENA S., MARCONI M., FREGA A., VILLANI C.: *Pregnancy and condyloma. Evaluation about therapeutic effectiveness of laser CO₂ on 115 pregnant women*. Minerva Ginecol, 53(6):389-96, 2001.
23. VERESS G., CSIKY-MESZAROS T., KONYA J., CZEGLÉDY J., GERGELY L.: *Follow-up of human papillomavirus (HPV) DNA and local anti-HPV antibodies in cytologically normal pregnant women*. Med Microbiol Immunol, 185(3):139-44, 1996.