



**Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**



**6η Συνοδος της Ελληνικής HPV εταιρείας**

# **HPV μόλυνση του Αμνιακού υγρού, Πλακούντα, Εμβρύου**

---

**Αλέξανδρος Δαπόντε  
MD (Thessaloniki) Dr Med (Munich) FCOG (SA)  
Μαιευτήρας-Γυναικολόγος  
Αναπληρωτής Καθηγητής**

---

Ουδεμία συγκρούση συμφεροντων

# HPV replication και κύηση

Στη κυήση **αύξηση του HPV** λόγω

- Προγεστερόνης
- Περιορισμένης T cell ανοσίας
- Επιμόλυνση του πλακούντα δυνατή
- Τροφοβλαστικά κύτταρα έχουν μηχανισμό HPV replication, HPV receptors etc

McDonnold M, Dunn H, Hester A, et al. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2014;210:138.e1-5.

# HPV εμβολιασμός μείωση της παθολογίας της κύησης ??

- Η επιμόλυνση των τροφοβλαστικών κυττάρων με HR-HPV επηρεάζει την διείσδυση της τροφοβλάστης και την παθολογία της κύησης που σχετίζεται με αυτήν
- Η δυνατότητα λοιπόν πρόληψης HPV με τον εμβολιασμό θα μπορούσε να συμβάλει στη μείωση της παθολογίας της κύησης (αποβολές, πρόωρο τοκετό-ρήξη υμένων, ολιγουδράμνιο, προεκλαμψία κλπ)

McDonnold M, Dunn H, Hester A, et al. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2014;210:138.e1-5



**Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**



**6η Συνοδος της Ελληνικής HPV εταιρείας**

# **HPV μόλυνση του Αμνιακού υγρού**

---

---

# HPV ΚΑΙ ΑΜΝΙΑΚΟ ΥΓΡΟ

- Μελέτη του Πανεπιστημίου Michigan το 2006 σε δείγματα αμνιακού υγρού από αμνιοπαρακεντήσεις
- **Σκοπός: ανίχνευση HPV στο αμνιακό υγρό γυναικών με άθικτες μεμβράνες**

§ Κριτήρια συμμετοχής:

Κλινικά ενδεδειγμένη αμνιοπαρακέντηση

Άθικτες μεμβράνες

## Συμπέρασμα

Η κάθετη μετάδοση χωρίς επαφή με κολπικές ή τραχηλικές εκκρίσεις είναι απίθανη

# HPV ΚΑΙ ΑΜΝΙΑΚΟ ΥΓΡΟ

HPV στο αμνιακό υγρό  
συσχετίστηκε με **ρήξη μεμβρανών**  
**και πρόωρο τοκετό**

(Srinivas et al., 2006; Gomez et al., 2008).

# HPV ΚΑΙ ΑΜΝΙΑΚΟ ΥΓΡΟ

## Σημαντική η Μέθοδος Μέτρησης

Η ανίχνευση του HPV DNA με διάφορες μεθόδους επιβεβαιώνει σε διαφορετικά ποσοστά HPV DNA στο αμνιακό υγρό από 0 και φτάνει το 23.1-64%

# HRV και αμνιακο υγρό-ολιγάμνιο

- Τα σωματίδια των ιών HR-HPV είναι μικρά και η τραχηλική βλέννη και ο πλακούντας δεν αποτρέπουν τη λοίμωξη
- HR-HPV → μεταβολές της αμνιακής μεμβράνης → αύξηση της απορρόφησης αμνιακού υγρού → ολιγάμνιο
- Όσο μεγαλύτερος ο βαθμός της CIN, τόσο υψηλότερο το ποσοστό HR-HPV λοίμωξης
- Η HR-HPV λοίμωξη συμμετέχει στις βλάβες της αμνιακής μεμβράνης στις έγκυες γυναίκες με CIN

# HPV και ολιγάμνιο

- **Ολιγάμνιο** παρατηρήθηκε στο 17.04% των εγκύων γυναικών με CIN (15/88), ποσοστό **3-4 φορές μεγαλύτερο** από το 5% (1/20) των εγκύων γυναικών με τραχηλίτιδα
- **Οι έγκυες γυναίκες με CIN επιρρεπείς στην εμφάνιση ολιγάμνιου, ιδιαίτερα παρουσία λοιμώξεων από HR-HPV**

# Πρόωρος τοκετός σε έγκυες γυναίκες με CIN

- Αύξηση του ποσοστού αυτόματου πρόωρου τοκετού όσο αυξάνεται ο βαθμός της CIN
  - Στις έγκυες γυναίκες με CIN III, το ποσοστό αυτόματου πρόωρου τοκετού ήταν 11%. Ο πρόωρος τοκετός σε έγκυες με CIN (9/88) περισσότερο από την τραχηλίτιδα (0/20)
- v ?Πιθανή συσχέτιση με μειωμένη τραχηλική λειτουργία και χαλάρωση του τραχήλου

# HPV και αμνιακό υγρό και νεογνό

Η ανίχνευση του HPV DNA με διάφορες μεθόδους επιβεβαιώνει σε διαφορετικά ποσοστά τη μετάδοση από μητέρα στο παιδί (χρήση εκκινητών HPV DNA).

- στο αμνιακό υγρό (23.1-64%)
- ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις (37-46.7%),
- σε επιχρίσματα βλεννογόνου στόματος (31.6-36.5%),
- σε στοματοφαρυγγικά και/ή γεννητικά δείγματα (38%),
- στις χοριοαμνιακές μεμβράνες (42.5%),
- σε μονοπύρηνια κύτταρα του ομφάλιου λώρου (13.4%)

# HPV και κύηση (Κορεα)

- Ανίχνευση HPV DNA σε **72/469 έγκυες γυναίκες (15,4%)** και σε 15 νεογνά (3.2%)
- Η ανίχνευση του HPV στις έγκυες **συμβάδιζε με προωρότητα** και παθολογική κυτταρολογική εξέταση
- Ρυθμός κάθετης μετάδοσης: 20.8% (όλα τα θετικά νεογνά από μητέρες θετικές)

# HR-HPV και πρόωρος τοκετός

- Κάθετη μετάδοση της HR-HPV λοίμωξης προκαλεί ενδομήτρια λοίμωξη που οδηγεί σε ανώμαλη έκκριση κυτταροκινών
- Οι κυτταροκίνες διεγείρουν την έκκριση και σύνθεση της ACTH που προάγει την ωρίμανση του τραχήλου με αποτέλεσμα πρόωρα νεογνά

Castellsague ´ X, Drudis T, Can ˆadas MP et al (2009) Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother- to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. BMC Infect Dis 74:1471–2334

Agrawal V, Hirsch E (2012) Intrauterine infection and preterm labor. Semin Fetal Neonatal Med 17(1):12–19

# HPV ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΟ

- Η περιγεννητική μετάδοση του HPV είναι επιβεβαιωμένη

Εμφάνιση της υποτροπιάζουσας αναπνευστικής θηλωμάτωσης στην παιδική ηλικία (7 στα 1000 παιδιά που γεννιούνται από μητέρα με γεννητικά κονδυλώματα)

# Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) HPV 6 and 11

## Potentially devastating

Aggressive course

Over 100 surgeries, tracheostomy

Malignant transformation (HPV 11)

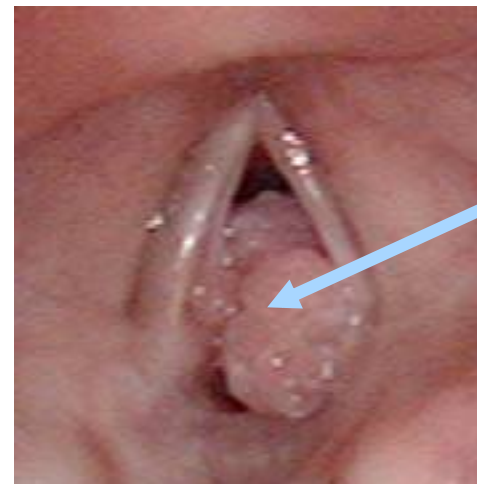
Pulmonary cavitations

lifelong hoarseness

## Incidence in the US<sup>1</sup>:

4.3 per 100,000 children

1.8 per 100,000 adults



1. Derkay CS. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1995;121:1386–1391.

# HPV και κύηση (2013)

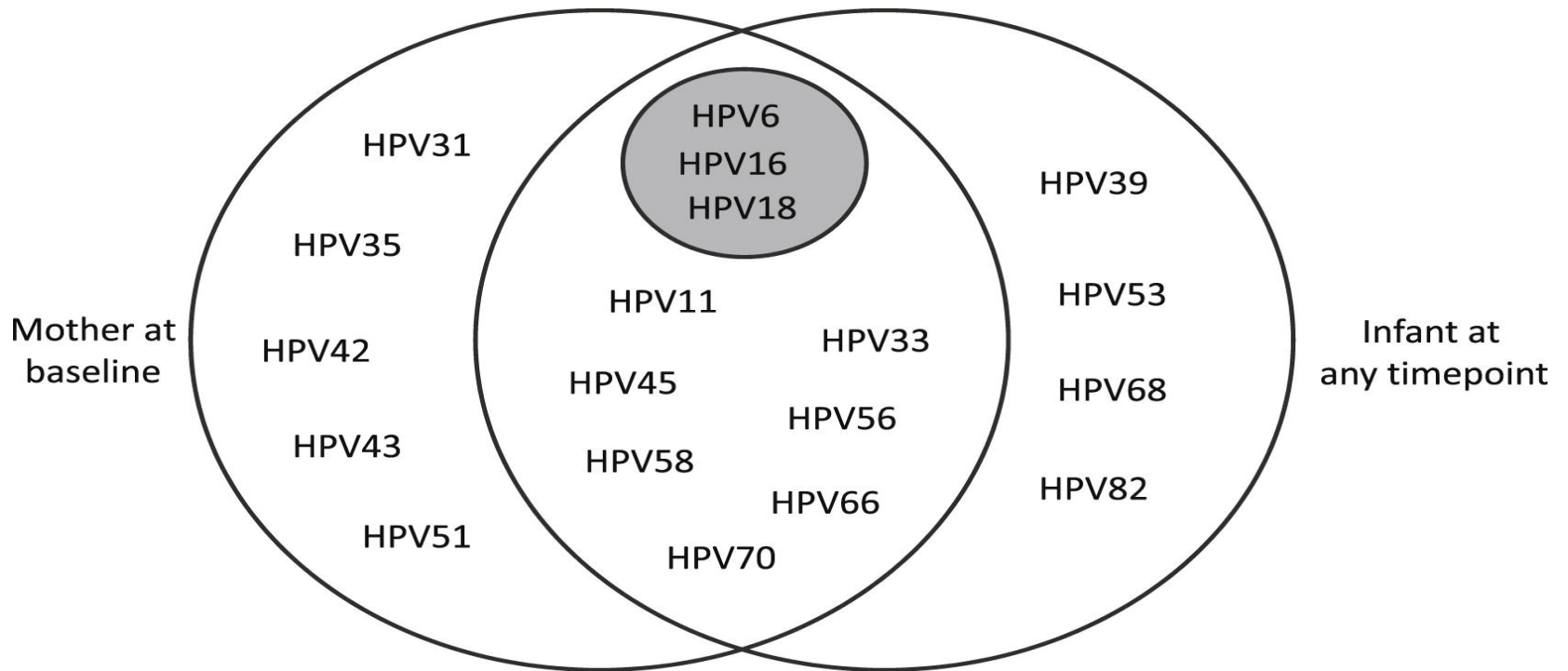
- Μετρήσεις γίνονται στα πλαίσια μελέτης:
- HPV test σε τραχηλικά δείγματα εγκύων γυναικών 36 ή και παραπάνω εβδομάδων κύησης και σε εκκρίσεις στόματος και στοματικό βλεννογόνο των νεογνών αμέσως μετά τη γέννα
- Επανελέγχος μετά δύο μήνες των νεογνών με θετικό HPV test, για τη διαπίστωση παραμονής HPV λοίμωξης
- Στην πλειονότητα, η νεογνική λοίμωξη θεωρείται παροδική

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Jul;169(2):202-6.

**Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission.**

Hahn HS, Kee MK, Kim HJ, Kim MY, Kang YS, Park JS, Kim TJ.

# Ποιοι HPV ανιχνεύονται σε μητέρα (αμνιακό υγρό,πλακούντας ) και νεογνό



Hanna-Mari Koskimaa , Tim Waterboer , Michael Pawlita , Seija Grénman , Kari Syrjänen , Stina Syrjänen

**Human Papillomavirus Genotypes Present in the Oral Mucosa of Newborns and their Concordance with Maternal Cervical Human Papillomavirus Genotypes**

The Journal of Pediatrics, Volume 160, Issue 5, 2012, 837 - 843

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.10.027>



**Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**



**6η Συνοδος της Ελληνικής HPV εταιρείας**

# **HPV μόλυνση του Πλακούντα**

---

---

# HPV και πλακούντας (ανιχνεύεται)

- Λοιμογόνα σωματίδια του ιού HPV 16 ανευρέθηκαν πρόσφατα σε καλλιέργειες τροφοβλαστών
- Μελέτες με τη χρήση E6 χρωμοσωμιακής ακολουθίας δεν έδειξαν παρουσία HPV DNA στον πλακούντα.
- Ωστόσο, HPV 18 DNA ανιχνεύτηκε σε hydatidiform mole? και χοριοκαρκίνωμα ενώ δεν ανιχνεύτηκε σε εννέα φυσιολογικούς πρώιμους πλακούντες.
- Σε έγκυο γυναίκα με μυρμηκιώδη επιδερμοδυσπλασία, HPV 3,5,8,24 και 38 DNA ανιχνεύτηκαν σε δείγματα από τον **τράχηλο, το αμνιακό υγρό και τον πλακούντα** που ελήφθησαν στη διάρκεια καισαρικής τομής.

# Δεν είναι γνωστή η οδός μόλυνσης του πλακούντα

- Η μετάδοση μέσω του αίματος λόγω **ιαιμίας** είναι πιθανή αλλά δεν έχει επιβεβαιωθεί
- Λοίμωξη του ωαρίου ή του ζυγωτού **πριν ή νωρίς κατά την εμφύτευση**, όταν τα πρόδρομα κύτταρα της τροφοβλάστης είναι σε μεγαλύτερη έκθεση
- **Οι τροφοβλάστες μολύνονται διά της ανιούσης οδού**

# Δεν είναι γνωστή η οδός μόλυνσης του πλακούντα

- **Μόλυνση του ωαρίου από σπερματοζωάριο** με αδρανή λοίμωξη με HPV
- **Αιματογενής διασπορά** σε περίπτωση εμφάνισης τροφοβλαστών στον ομφάλιο λώρο και αποτελούσαν το στόχο της πλακουντιακής λοίμωξης
- Στο μέλλον, η έρευνα για τον HPV θα διεξάγεται/εστιάσει στο φυσιολογικό **ενδομήτριο γυναικών** αναπαραγωγικής ηλικίας και τις πιθανές συνέπειες της έκθεσης του εμβρύου στον HPV.

# HPV και πλακούντας

- Μια αντιπροσωπευτική μελέτη σε 56 πλακούντες από 72 έγκυες γυναίκες
- Ανίχνευση HPV DNA με PCR με τη χρήση εκκινητών συναίνεσης και τυποποίηση με *RsaI* ενδονουκλεάση.
- Πλακούντες θετικοί ή αρνητικοί για HPV και προσδιορισμός των τύπων HPV

# HPV και πλακούντας (Μεξικό)

## ΕΙΧΕ ΕΠΙΜΟΛΥΝΘΕΙ !

- HPV DNA ανιχνεύτηκε στο 75% των τραχηλικών δειγμάτων και 47.2% των ιστών του πλακούντα
- Ο πιο συχνός τύπος ήταν ο HPV 18

### Συμπεράσματα

- Συσχετίστηκε με πρόωρο τοκετό
- Υψηλότερο ποσοστό HPV DNA στον τράχηλο των εγκύων γυναικών του Μεξικού σε σχέση με προηγούμενες μελέτες
- Η ανίχνευσή του σε τελειόμηνους πλακούντες δε συσχετιζόταν με τον τύπο του τοκετού

# Αμνιακο υγρό-ολιγάμνιο-πρόωρη ρήξη-τοκετός

- Παθογόνα που εδρεύουν στον κόλπο και τον τράχηλο παράγουν πρωτεάσες που μειώνουν τη δύναμη? αντοχή? των εμβρυϊκών μεμβρανών (αμνίου και χορίου) και επηρεάζουν τη διαπερατότητα τους
- ∅ Απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας διάλυσης

Coolen J, Kabayashi K, Wong K et al (2010) Influence of oligohydramnios on preterm premature rupture of the fetal membranes at 30 to 36 weeks' gestation. J Obstet Gynaecol Can 32(11):1030–1034

# HR-HPV και Πλακούντας

- Αναδρομική μελέτη 2480 περιπτώσεις σε 11 χρόνια στην Αμερική παθολογικών πλακούντων και πρόωρων τοκετών και συσχέτιση με τεστ ΠΑΠ
- **HR-HPV συσχετίστηκε με παθολογικούς πλακούντες και πρόωρο τοκετό**

**Association of Cervical Cytology and HPV DNA Status During Pregnancy With Placental Abnormalities and Preterm Birth**

*Zhuang Zuo, MD, PhD,<sup>1</sup> Suman Goel, MD, MPH,<sup>2</sup> and J. Elliot Carter, Am J Clin Pathol 2011;136:260-2652*

# HR-HPV και Πλακούντας

- HR-HPV συσχετίστηκε με παθολογικούς πλακούντες που είχαν θρόμβωση και villitis με πρόωρο τοκετό
- ΔΕΝ συσχετίστηκε με ευρήματα κλασσικής χοριοαμνιονίτιδας

## Συμπέρασμα

ΔΕΝ ξέρουμε ακόμη τον HR-HPV  
συσχετιζόμενο μηχανισμό

**Association of Cervical Cytology and HPV DNA Status During Pregnancy With Placental Abnormalities and Preterm Birth**

*Zhuang Zuo, MD, PhD,<sup>1</sup> Suman Goel, MD, MPH,<sup>2</sup> and J. Elliot Carter,  
Am J Clin Pathol 2011;136:260-2652*

# Perinatal outcomes of pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia

Yue He • Yu-Mei Wu • Tong Wang • Fang Song • Yan Wang • Li Zhu  
12 2013

Συμπερασματικά,

Εγκύες με διάγνωση HPV

πρέπει να παρακολουθούνται ως υψηλού  
κινδύνου για την ανάπτυξη  
ολιγάμνιου, προεκλαμψίας και πρόωρου  
ΤΟΚΕΤΟΥ

# Ανίχνευση HPV και κύηση

Λίγες μελέτες σε έγκυες γυναίκες με CIN για ανίχνευση HPV

Πολλές μελέτες σε έγκυες γυναίκες για αναζήτηση biomarkers που συσχετίζονται με την αναφερόμενη παθολογία

HPV εμβολιασμός μείωση παθολογίας της  
κύησης και του νεογνού

Δυνατότητα λοιπόν ανίχνευσης HPV  
στην κύηση θα μπορούσε να  
συμβάλει στη μείωση της παθολογίας  
της κύησης με τον εντοπισμό ομάδων  
υψηλού κινδύνου

(αποβολές, πρόωρο τοκετό-ρήξη  
υμένων, ολιγουδράμνιο, προεκλαμψία  
θηλωμάτωση κλπ)

# HPV και κύηση

- Σταδιακή ετήσια αύξηση του ποσοστού της HPV λοίμωξης (CIN) στη διάρκεια της κυήσεως με επίπτωση 0.08-5.00%

Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T et al (2009) Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery. *Reprod Sci* 16(11):1034–1038

Tarka A, Szczepan´ska M, Raczyn´ska D et al (2008) Risk factors and frequency of occurrence of HPV DNA of high oncogenic types in para epidermal epithelium cells of the uterine cervix in the trophoblast, and in the peripheral blood of pregnant patients. *Ginekol Pol* 79(12):871–876

# HPV και κύηση

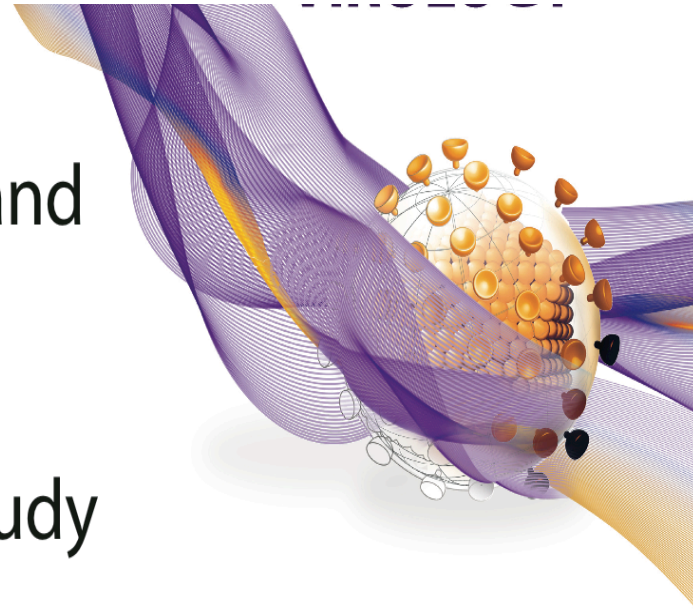
- Διαφορές ως προς την επίπτωση του HPV στην κύηση μεταξύ της μελέτης μας και της μελέτης του Μεξικού
- Ανάγκη διενέργειας μελετών για κάθε πληθυσμό ξεχωριστά

## RESEARCH ARTICLE

# Applicability of self-obtained urine and vaginal samples for HPV-16, -18, -31 and -45 cervical cancer screening in pregnancy: a pilot cross-sectional study

Paraskevi Mantzana<sup>1</sup>, Spyros Pournaras\*<sup>2</sup>, Chara Skentou<sup>3</sup>,  
Efthimios Deligeoroglou<sup>4</sup>, Antonios Katsioulis<sup>5</sup>, George Antonakopoulos<sup>6</sup>,  
Christos Hadjichristodoulou<sup>5</sup>, Athanassios Tsakris<sup>2</sup>, Ioannis E Messinis<sup>3</sup>  
& Alexandros Daponte<sup>3</sup>

**ABSTRACT:** **Aim:** To conduct a pilot cross-sectional study to evaluate the rates of detection of four common high-risk HPV (hr-HPV) types using first-void urine paired with vaginal self-obtained samples in a nonvaccinated population of pregnant women. We also aimed to compare these results with a matched nonpregnant group in order to test the applicability of self-sampled hr-HPV cervical cancer screening during antenatal visits. **Materials & methods:** Samples from 550 pregnant women were subjected to hr-HPV-16, -18, -31 and -45 type detection by inhouse PCR and compared with 250 paired urine, vaginal and cervical samples from an age-matched cohort of nonpregnant women. **Results:** Comparing overall hr-HPV prevalence in urine and vaginal samples between pregnant (15 out of 550: 2.7%)



# Συμπεράσματα

- Ούρα και κολπικά δείγματα συλλέγονται εύκολα και είναι κατάλληλα για την ανίχνευση HPV κατά τη διάρκεια επισκέψεων ρουτίνας των εγκύων γυναικών
- Εναλλακτική μέθοδος screening γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που δε συμμετέχουν στα τακτικά προγράμματα
  - ∅ πρωτογενούς πρόληψης (εμβολιασμός)
  - ∅ ή δευτερογενούς πρόληψης (cervical screening)
- Μπορεί να χρησιμεύσει σαν biomarkers που συσχετίζεται με την αναφερόμενη παθολογία κύησης
- Μπορεί να συνδυαστεί με τη διάγνωση χλαμυδίων τραχώματος και άλλων STD.

# Πρόληψη παθολογίας κύησης με HPV εμβολιασμό ??

3,819 γυναίκες 24-45 ετών

HPV types 6, 11, 16, and 18, maternal anti-HPV αντισώματα μετρήθηκαν σε αίμα ομφαλίου λώρου και στο περιφερικό αίμα της μητέρας.

Υπήρχε στατιστική συσχέτιση

Υπήρχαν περιπτώσεις όπου δεν ανιχνεύονταν πια αντισώματα στο περιφερικό αίμα αλλά ανιχνεύονταν στον ομφάλιο

## Συμπέρασμα

Το τετραδύναμο quadrivalent HPV (qHPV) παράγει αντισώματα (vaccine-induced) που περνούν τον πλακούντα και που θα μπορούσαν να έχουν ευεργετική επίδραση σε vaccine-type HPV λοιμώξεις και στην αναπνευστική θηλωμάτωση των νεογνών (recurrent respiratory papillomatosis).

Mother-Infant Transfer of Anti-Human Papillomavirus (HPV) Antibodies following Vaccination with the Quadrivalent HPV (Type 6/11/16/18) Virus-Like Particle Vaccine (June 2012)

Katie Matys,<sup>a\*</sup> Sara Mallary,<sup>b</sup> Oliver Bautista,<sup>b</sup> Scott Vuocolo,<sup>b</sup> Ricardo Manalastas,<sup>c</sup> Puneet Pitisuttithum,<sup>d</sup> and Alfred Saahb

# HPV εμβολιασμός μείωση παθολογίας της κύησης και του νεογνου

- Σημαντική παθολογία συσχετίζεται με HR HPV στην έγκυο (στον τράχηλο-στο αμνιακό υγρό –τον πλακούντα κλπ)
- Οι μηχανισμοί πρόκλησης της παθολογίας αυτής δεν είναι ξεκάθαροι.
- Φαίνεται να είναι διαφορετικοί από τους καταγεγραμμένους (πεδίο έρευνας)

HPV εμβολιασμός μείωση παθολογίας της  
κύησης και του νεογνου

Δυνατότητα λοιπόν πρόληψης HPV με  
τον εμβολιασμό θα μπορούσε να  
συμβάλει στη μείωση της παθολογίας  
της κύησης

(αποβολές, πρόωρο τοκετό-ρήξη  
υμένων, ολιγουδράμνιο, προεκλαμψία  
θηλωμάτωση κλπ)



# Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας



6η Συνοδος της Ελληνικής HPV εταιρείας

# *Ευχαριστώ*

---

**Αλέξανδρος Δαπόντε**  
**MD (Thessaloniki) Dr Med (Munich) FCOG (SA)**  
**Μαιευτήρας-Γυναικολόγος**  
**Αναπληρωτής Καθηγητής**

---

# 6η Συνοδος της Ελληνικης

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

