



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 49
Ιούνιος 2021

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ ΤΗΣ ΟΤΑΝ Η ΓΥΝΑΙΚΑ ΠΑΣΧΕΙ ΑΠΟ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Πώς πρέπει να διαχειριστούμε την έγκυο στην πρώτη επίσκεψη (1^ο τρίμηνο);
- Πώς παρακολουθούνται οι ενδοεπιθηλιακές βλάβες του τραχήλου κατά την κύηση;
- Πώς παρακολουθούνται οι ενδοεπιθηλιακές βλάβες του τραχήλου μετά τον τοκετό;
- Πώς πρέπει να διαχειριστούμε τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά την κύηση;
- Ποια είναι η ενδεικνυόμενη μέθοδος τοκετού σε γυναίκες με HPV(+), παθολογικό Pap test, οξυτενή κονδυλώματα;
- Πρέπει να εμβολιάζεται η έγκυος έναντι του ιού των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων;

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Εισαγωγή.....	2
II. Διάγνωση και παρακολούθηση της HPV λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης	2
III. Παρακολούθηση δυσπλασίας μετά τον τοκετό	3
IV. Καρκίνος τραχήλου στην κύηση.....	3
V. Περιγεννητική έκβαση	3
VI. Παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση της λοίμωξης στο έμβρυο	3
VII. Τοκετός σε HPV (+) με ή χωρίς παθολογικό επίχρισμα γυναίκες	4
VIII. Εμβολιασμός και κύηση.....	5
IX. Νεογνό - παιδί και HPV λοίμωξη	6
X. Σύνοψη.....	7
XI. Βιβλιογραφία	7

I. Εισαγωγή

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papillomavirus – HPV), αφορά περίπου 6.000.000 νέα άτομα κάθε χρόνο. Υπάρχουν πάνω από 130 διαφορετικοί τύποι του ιού, συμπεριλαμβανομένων περίπου 30 τύπων που μεταδίδονται μέσω της σεξουαλικής επαφής. Περίπου 50 - 75% των σεξουαλικά ενεργών ανδρών και γυναικών θα αποκτήσουν κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής τους λοίμωξη από τον ιό HPV.

Η επίπτωση της λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης κυμαίνεται μεταξύ 0,5 - 7%, καθιστώντας την μια από τις συχνότερες λοιμώξεις με τις οποίες έρχονται αντιμέτωποι οι επαγγελματίες υγείας. Ταυτόχρονα, η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια της κύησης ανέρχεται σε 9 - 45 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κυήσεις, παρουσιάζοντας αυξητικές τάσεις τα τελευταία 40 χρόνια.

Η πορεία της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης φαίνεται να είναι ευοίωνη, με την πλειοψηφία των εγκύων που έχουν κυτταρικές αλλοιώσεις στο επίχρισμα κατά Παπανικολάου στο πρώτο τρίμηνο να παρουσιάζουν είτε ύφεση είτε μη πρόοδο σε υψηλότερου βαθμού αλλοιώσεις ή διηθητικό καρκίνο.

II. Διάγνωση και παρακολούθηση της HPV λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης

Λαμβάνοντας υπόψιν τις ιδιαιτερότητες της κλινικής πρακτικής στη χώρα μας, τις διαγνωστικές μεθόδους που προσφέρονται δωρεάν ή με μικρή συμμετοχή μέσω των ασφαλιστικών ταμείων για τη διάγνωση της HPV λοίμωξης, καθώς και την υπάρχουσα βιβλιογραφία, προσαρμόσαμε τη διεθνή εμπειρία στα ελληνικά δεδομένα και προτείνουμε τις ακόλουθες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και παρακολούθηση της HPV λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας στον ελληνικό πληθυσμό:

- **Κατά την πρώτη επίσκεψη (1^ο τρίμηνο):** επιμελής λήψη του ατομικού αναμνηστικού της εγκύου και έλεγχος του αποτελέσματος προηγούμενων κολποτραχηλικών επιχρισμάτων. Αν:

- δεν υπάρχει προηγούμενο επίχρισμα ή δεν έχει γίνει ποτέ → λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος + HPV-DNA τεστ (αν η έγκυος είναι 35 χρονών και άνω)
- ο έλεγχος έλαβε χώρα > από 1 έτος πριν → επανάληψη επιχρίσματος + HPV-DNA τεστ (αν η έγκυος είναι 35 χρονών και άνω)
- ο έλεγχος έλαβε χώρα < από 1 έτος πριν, χωρίς την παρουσία παθολογικών ευρημάτων → δεν απαιτείται επανάληψη
- ο έλεγχος έλαβε χώρα < από 1 έτος πριν, με παρουσία παθολογικών ευρημάτων → επανάληψη επιχρίσματος + HPV-DNA τεστ (αν η έγκυος είναι 35 χρονών και άνω)

Στόχος των ανωτέρω είναι ο πληθυσμιακός έλεγχος και η διαλογή γυναικών με αυξημένο κίνδυνο υψηλού βαθμού δυσπλασίας. Αποτελέσματα ελέγχου και πρώτες ενέργειες, σε:

- (-) επίχρισμα και (-) HPV-DNA τεστ → δεν απαιτείται επιπλέον ενέργεια
- Ένδειξη δυσπλασίας ή/και (+) HPV-DNA τεστ → διενέργεια κολποσκόπησης το συντομότερο δυνατόν και επί υποψίας διηθητικού καρκίνου, βιοψία τραχήλου. Η κολποσκόπηση θα πρέπει να γίνεται από γυναικολόγο με εμπειρία στην παρακολούθηση τραχηλικών αλλοιώσεων κατά τη διάρκεια της κύησης

- **Παρακολούθηση δυσπλασίας κατά την κύηση.** Η παρακολούθηση γίνεται με κολποσκόπηση που ιδανικά θα πρέπει να λάβει χώρα μέχρι τη 13^η - 14^η εβδομάδα κύησης

- **Χαμηλού βαθμού δυσπλασία (LSIL):** επανέλεγχος μετά τον τοκετό με λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος και κολποσκόπηση.
- **Υψηλού βαθμού δυσπλασία (HSIL):** επανέλεγχος στις 28-30 εβδομάδες κύησης με λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος, κολποσκόπηση και επί υποψίας διηθητικού καρκίνου, βιοψία τραχήλου.
 - *Κολποσκοπικά κατευθυνόμενη βιοψία:* εμφανίζει μικρό κίνδυνο αιμορραγίας και μαιευτικών επιπλοκών (αποβολή) και εκτελείται επί υποψίας διηθητικού καρκίνου
 - *Κωνοειδής εκτομή:* πρέπει να γίνεται μόνο σε περιπτώσεις ύπαρξης διηθητικού καρκίνου

- Σε περίπτωση υποψίας καρκίνου (μικροδιηθητικός ή διηθητικός): το περιστατικό συζητείται σε ογκολογικό συμβούλιο.

III. Παρακολούθηση δυσπλασίας μετά τον τοκετό

- Χαμηλού βαθμού δυσπλασία (LGSIL): κολποτραχηλικό επίχρισμα και κολποσκόπηση 3-6 μήνες μετά τον τοκετό
- Σοβαρού βαθμού δυσπλασίας (HSIL): κολποτραχηλικό επίχρισμα και κολποσκόπηση 6-8 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Θα πρέπει να:
 - αποκλεισθεί η πρόοδος σε μικροδιηθητικό καρκίνο (βιοψία)
 - προγραμματισθεί ο κατάλληλος χρόνος για κωνοειδή εκτομή υπό την προϋπόθεση ότι οι αλλοιώσεις δεν έχουν υποχωρήσει
- Αδενοκαρκίνωμα (Adenocarcinoma in situ - AIS): κολποσκόπηση ΑΜΕΣΑ (10-14 ημέρες) μετά τον τοκετό και εν ανάγκη κωνοειδής εκτομή

IV. Καρκίνος τραχήλου στην κύηση

- Γενικός κανόνας: Παραπομπή και αντιμετώπιση από ογκολογικό συμβούλιο σε συνεργασία με έμπειρο γυναικολόγο ογκολόγο.
- Η πρόγνωση όταν η διάγνωση τίθεται προ του τοκετού είναι καλύτερη από ότι μετά τον τοκετό
- Δεν υπάρχει αντένδειξη στη χρήση κορτικοστεροειδών
- Σε περίπτωση διηθητικού καρκίνου → συνιστάται καισαρική τομή ιδανικά στις 34-35 εβδομάδες (μείωση κινδύνου επέκτασης της νόσου στον κόλπο και το αιδοίο)
- Αποστολή πλακούντα προς ιστολογική για έλεγχο μεταστάσεων
- Στάδιο IA1 (3mm βάθος – 7mm έκταση) → κωνοειδής εκτομή
- Στην απόφαση για ριζική αντιμετώπιση συνεκτιμάται το στάδιο της νόσου, ο ιστολογικός τύπος και η ηλικία κύησης.

V. Περιγεννητική έκβαση

Οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της HPV λοίμωξης στην κύηση καταλήγουν σε αντικρουόμενα αποτέλεσμα. Γενικά φαίνεται να υπάρχει

μία συσχέτιση του θετικού τεστ Παπανικολάου με αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR) και ειδικά με σημαντικά χαμηλό βάρος γέννησης (VLBW) και ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να είναι ανεξάρτητος από άλλους παράγοντες.

Οι περισσότερες μελέτες δεν δείχνουν συσχέτιση μεταξύ θετικού τεστ Παπανικολάου και μαιευτικών επιπλοκών όπως πρόωρο τοκετό, τραχηλική ανεπάρκεια, αποκόλληση πλακούντα, PROM, PPROM, SGA και προεκλαμψία σε πληθυσμούς με χαμηλή επίπτωση HPV λοίμωξης.

Ο εμβολιασμός πριν από την εγκυμοσύνη με τετραδύναμο εμβόλιο κατά του HPV συσχετίστηκε με σημαντική μείωση – κατά 13% - του πρόωρου τοκετού, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο εμβολιασμός μπορεί να είναι αποτελεσματικός στη μείωση του πρόωρου τοκετού, αλλά όχι της προεκλαμψίας ή του περιγεννητικού θανάτου. Επιπλέον, φαίνεται ότι για κάθε δόση εμβολίου συμβαίνει μείωση της πιθανότητας για πρόωρο τοκετό κατά 5%. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι αν και ο HPV σε μελέτες ανιχνεύθηκε σε υψηλό ποσοστό κυήσεων με επιπλοκές, βρέθηκε επίσης και σε φυσιολογικές κυήσεις γεγονός που υποδηλώνει ότι ο HPV δεν είναι πάντοτε παθογόνος, ειδικά όταν η μόλυνση περιορίζεται στον φθαρτό.

Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων των μελετών όσον αφορά τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης και την HPV λοίμωξη, φαίνεται να οφείλεται στην ιστοπαθολογία της λοίμωξης του πλακούντα. Φαίνεται λοιπόν ότι η λοίμωξη που καταλήγει σε HPV-λέμφο-ιστιοκυτταρική λαχνίτιδα και που προκαλείται αποκλειστικά από υψηλού κινδύνου HPV τύπους, συσχετίζεται με οξεία χοριοαμνιονίτιδα, IUGR και προεκλαμψία.

VI. Παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση της λοίμωξης στο έμβρυο

Οι παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση της λοίμωξης στο έμβρυο δεν είναι γνωστοί. Μεταξύ άλλων θεωρούνται τα:

- Τύπος HPV High Risk
- Ιϊκό φορτίο
- Σοβαρότητα της λοίμωξης
- Λοίμωξη από πολλαπλούς τύπους

Η μετάδοση του ιού προς το έμβρυο κυμαίνεται μεταξύ 4 - 79%. Η παρουσία HPV στον πλακούντα αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο κατά 14 φορές και/ή παρουσία HPV στο αίμα του ομφάλιου λώρου κατά 4.7 φορές για ανίχνευση HPV DNA στο νεογνικό στοματικό βλεννογόνο. Ο συνδυασμένος σχετικός κίνδυνος (RR) κάθετης μετάδοσης είναι 4.8. Ως οδοί μετάδοσης του ιού προς το έμβρυο θεωρούνται τα:

- Ωάριο
- Σπέρμα
- Μικρές ρήξεις των εμβρυικών υμένων
- Πλακούντας (ανίχνευση HPV-DNA 0 - 42.5%)
- Ανιούσα λοίμωξη ειδικά σε πρώιμη πρόωρη ρήξη των υμένων
- Άμεση επαφή κατά τον φυσιολογικό τοκετό

VII. Τοκετός σε HPV (+) με ή χωρίς παθολογικό επίχρισμα γυναίκες

Η απάντηση για το εάν HPV θετικές γυναίκες πρέπει να γεννούν με φυσιολογικό τοκετό ή καισαρική τομή έχει να κάνει με τον αποικισμό του εμβρύου και του νεογνού, την υποτροπιάζουσα λαρυγγική θηλωμάτωση νεογνικού τύπου, την απόφραξη - αιμορραγία του μητρικού γεννητικού σωλήνα και το εάν η έγκυος πάσχει από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Φαίνεται από μελέτες ότι ο φυσιολογικός τοκετός αυξάνει τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης κατά 1.8 φορές ενώ η καισαρική τομή μειώνει τον κίνδυνο κατά περίπου 46% σε σχέση με τον φυσιολογικό τοκετό. Στον αντίποδα αυτής της διαπίστωσης υπάρχουν μελέτες που καταλήγουν στα:

- Ο ρυθμός περιγεννητικής μετάδοσης του HPV16 ανέρχεται στο 29.2% και δεν εξαρτάται από τον τρόπο τοκετού.
- Νεογνά από HPV-(+) μητέρες έχουν 33% πιθανότητα να είναι HPV(+) σε σχέση με αυτά από HPV(-) μητέρες. Η πιθανότητα αυτή ανέρχεται στο 45% όταν μελετούμε μόνο HR-HPV λοιμώξεις. Ενώ ένα 30% HPV(+) νεογνών προέρχονται από HPV (-) μητέρες.
- Στην The Finnish HPV Family Study φάνηκε προοδευτική ελάττωση του ποσοστού αποίκησης HPV

στο στόμα και τα γεννητικά όργανα στα παιδιά που γεννήθηκαν HPV (+) κατά τους πρώτους μήνες ζωής, και μετά αύξηση του αποικισμού ο οποίος έφτανε στο μέγιστο στους πρώτους 6 μήνες ζωής. Η αύξηση του αποικισμού HPV μεταξύ 2 και 6 μηνών αποδεικνύει τη μετάδοση γονέα-παιδιού μέσω στενής σωματικής μη σεξουαλικής επαφής.

Δεδομένου ότι:

- Ο κίνδυνος HPV μετάδοσης στον φυσιολογικό τοκετό είναι χαμηλός
- Βάση του συνολικού περιγεννητικού ρυθμού μετάδοσης εάν η πρωτογενής έκβαση είναι η περιγεννητική λοίμωξη ο αριθμός καισαρικών τομών για την πρόληψη μίας και μόνο περιγεννητικής λοίμωξης ανέρχεται στις 7.5 ενώ εάν η πρωτογενής έκβαση είναι η αναπνευστική θηλωμάτωση (HPV 6/11) που έχει συχνότητα 1 - 4:100,000 γεννήσεις ο αριθμός των καισαρικών τομών θα πρέπει να αυξηθεί σε μη αποδεκτά επίπεδα
- 1 στα 6 παιδιά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή από HPV(+) μητέρες θα είναι HPV(+) ούτως ή άλλως
- Η πιθανότητα HPV(+) νεογνού αυξάνεται εάν το αίμα του ομφάλιου λώρου ή ο πλακούντας είναι HPV-DNA (+)
- HPV-(+) νεογνά μπορεί να προέρχονται από HPV(-) μητέρες
- Είναι γεγονός η αποδρομή της λοίμωξης στα HPV (+) νεογνά σε ηλικία 6 μηνών έως 2 χρονών και τέλος
- Ακόμα, και αν η περιγεννητική μετάδοση του HPV μπορεί να εξαιρεθεί, ένα νέο κύμα αποικισμού εμφανίζεται τους πρώτους 6 μήνες μετά τη γέννηση. μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι **οι HPV (+) γυναίκες πρέπει να γεννούν με φυσιολογικό τοκετό.**

Σε αυτές τις περιπτώσεις η καισαρική τομή έχει ένδειξη όταν υπάρχει κίνδυνος:

1. Απόφραξης - αιμορραγίας του μητρικού γεννητικού σωλήνα.
2. Καρκίνου τραχήλου μήτρας.

VIII. Εμβολιασμός και κύηση

Το τετραδύναμο εμβόλιο κατά του HPV φαίνεται ότι δεν έχει αρνητικές επιπτώσεις εάν χορηγηθεί κατά τη σύλληψη, αμέσως πριν αυτή και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Επίσης στα διαστήματα αυτά μετά τη χορήγηση του εμβολίου η συχνότητα μειζόνων συγγενών ανωμαλιών ανέρχεται στο 3.6% - όσο δηλαδή και στο γενικό πληθυσμό. Επομένως ο εμβολιασμός δεν συστήνεται στην κύηση αλλά η εφαρμογή του κατά τη σύλληψη ή την κύηση δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της κύησης.

Ερώτημα 1^ο: Διαχείριση εγκύου κατά την πρώτη επίσκεψη (1^ο τρίμηνο)

- Αν δεν υπάρχει προηγούμενο επίχρισμα ή δεν έχει γίνει ποτέ → λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος κατά Παπανικολάου + HPV-DNA τεστ (αν η έγκυος είναι 35 χρονών και άνω)
- Αν ο έλεγχος έλαβε χώρα > από 1 έτος πριν → επανάληψη επιχρίσματος + HPV-DNA τεστ (αν η έγκυος είναι 35 χρονών και άνω)
- Αν ο έλεγχος έλαβε χώρα < από 1 έτος πριν χωρίς την παρουσία παθολογικών ευρημάτων → δεν απαιτείται επανάληψη
- Αν ο έλεγχος έλαβε χώρα < από 1 έτος πριν με παρουσία παθολογικών ευρημάτων → επανάληψη επιχρίσματος + HPV-DNA τεστ (αν η έγκυος είναι 35 χρονών και άνω)

Στη συνέχεια, κατά την κύηση:

- Σε αρνητικό επίχρισμα και (-) HPV-DNA τεστ → δεν απαιτείται επιπλέον ενέργεια
- Σε δυσπλασία ή/και (+) HPV-DNA τεστ → διενέργεια κολποσκόπησης το συντομότερο δυνατόν και επί υποψίας διηθητικού καρκίνου, βιοψία τραχήλου
- Η κολποσκόπηση θα πρέπει να γίνεται από γυναικολόγο με εμπειρία στην παρακολούθηση τραχηλικών αλλοιώσεων κατά τη διάρκεια της κύησης

Ερώτημα 2^ο: Παρακολούθηση δυσπλασίας κατά την κύηση

- **Κολποσκόπηση:** Ιδανικά θα πρέπει να λαμβάνει χώρα μέχρι τη 13^η - 14^η εβδομάδα κύησης

- **Κολποσκοπικά κατευθυνόμενη βιοψία:** εμφανίζει μικρό κίνδυνο αιμορραγίας και μαιευτικών επιπλοκών (αποβολή) και εκτελείται επί υποψίας διηθητικού καρκίνου
- **Σε χαμηλού βαθμού δυσπλασία:** επανέλεγχος μετά τον τοκετό με λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος και κολποσκόπηση
- **Σε υψηλού βαθμού δυσπλασία:** επανέλεγχος στις 28-30 εβδομάδες κύησης με λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος, κολποσκόπηση και επί υποψίας διηθητικού καρκίνου, βιοψία τραχήλου
- **Κωνοειδής εκτομή:** πρέπει να γίνεται μόνο σε περιπτώσεις ύπαρξης διηθητικού καρκίνου
- **Σε περίπτωση υποψίας καρκίνου (μικροδιηθητικός ή διηθητικός):** Ογκολογικό συμβούλιο σε συνεργασία με έμπειρο γυναικολόγο ογκολόγο

Ερώτημα 3^ο: Παρακολούθηση δυσπλασίας μετά τον τοκετό

- **Χαμηλού βαθμού δυσπλασία (LGSIL):** κολποτραχηλικό επίχρισμα και κολποσκόπηση 3-6 μήνες μετά τον τοκετό
- **Σοβαρού βαθμού δυσπλασίας (HSIL):** κολποτραχηλικό επίχρισμα και κολποσκόπηση 6-8 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Θα πρέπει να:
 - αποκλεισθεί η πρόοδος σε μικροδιηθητικό καρκίνο (βιοψία)
 - προγραμματισθεί ο κατάλληλος χρόνος για κωνοειδή εκτομή υπό την προϋπόθεση ότι οι αλλοιώσεις δεν έχουν υποχωρήσει
- **Αδενοκαρκίνωμα (Adenocarcinoma in situ - AIS):** κολποσκόπηση **ΑΜΕΣΑ** (10-14 ημέρες) μετά τον τοκετό και εν ανάγκη κωνοειδής εκτομή

Ερώτημα 4^ο: Παρακολούθηση καρκίνου τραχήλου στην κύηση

- **Γενικός κανόνας:** Παραπομπή και αντιμετώπιση από ογκολογικό συμβούλιο σε συνεργασία με έμπειρο γυναικολόγο ογκολόγο
- Δεν υπάρχει αντένδειξη στη χρήση κορτικοστεροειδών
- **Σε περίπτωση διηθητικού καρκίνου** → συνιστάται καισαρική τομή ιδανικά στις 34-35 εβδομάδες (μείωση κινδύνου επέκτασης της νόσου στον κόλπο και το αιδοίο)

- Αποστολή **πλακούντα** προς ιστολογική για έλεγχο μεταστάσεων
- **Στάδιο IA1 (3mm βάθος – 7mm έκταση)** → κωνοειδής εκτομή
- Στην απόφαση για ριζική αντιμετώπιση συνεκτιμάται το στάδιο της νόσου, ο ιστολογικός τύπος και η ηλικία κύησης.

Ερώτημα 5^ο: Τρόπος τοκετού σε γυναίκες με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: HPV(+), Pap test παθολογικό, ASCUS, οξυτενή κονδυλώματα

Οι γυναίκες με τα ανωτέρω ευρήματα μπορούν να γεννήσουν με κολπικό τοκετό. Ένδειξη καισαρικής τομής αποτελούν τα:

1. Πιθανότητα απόφραξης ή αιμορραγίας του μητρικού γεννητικού σωλήνα λόγω μεγάλων και πολλών κονδυλωμάτων στον κόλπο
2. Καρκίνος τραχήλου μήτρας

Ερώτημα 6^ο: Εμβολιασμός με τετραδύναμο εμβόλιο πριν ή κατά την κύηση

- Ο εμβολιασμός σε διαγνωσμένη κύηση αντενδείκνυται
- Ο εμβολιασμός σε μη διαγνωσμένη κύηση δεν αποτελεί ένδειξη τερματισμού της κύησης

ΙΧ. Νεογνό - παιδί και HPV λοίμωξη

Με δεδομένη την ανυπαρξία διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών για την HPV λοίμωξη σε παιδιά από τη γέννηση μέχρι την εφηβεία, η συζήτηση εστιάζεται στην κλινική εικόνα, τον τρόπο μετάδοσης, όσο και στην επίπτωση του νοσήματος. Οι παράγοντες αυτοί θα καθορίσουν τη διαγνωστική προσπέλαση και την στρατηγική πρόληψης για την HPV λοίμωξη στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Οι κλινικές εκδηλώσεις για τον HPV στη νεογνική/βρεφική ηλικία περιλαμβάνουν:

- **Δερματικά κονδυλώματα:** 26-32% των HPV (+) βρεφών έχουν τουλάχιστο ένα κοινό ορότυπο με τον ένα γονέα. Υποδεικνύουν πιθανό ανοσιακό έλλειμμα και προδιάθεση για γεννητικά κονδυλώματα στην ενήλικη ζωή, με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο τραχήλου - OR = 10.21 (95% CI 1.22– 85.54) όταν συνυπάρχουν δερματικά κονδυλώματα και έκζεμα.

- **Στοματικά θηλώματα:** ο πιο συχνός επιθηλιακός όγκος της στοματικής κοιλότητας στα παιδιά (7.5%) , αφορά κυρίως τους ορότυπους HPV 6 και 11. Περίπου 22 % παιδιών με μητέρες με HPV γεννητικών οργάνων έχουν βλάβες στο στοματικό βλεννογόνο, με το 1/3 αυτών να είναι HPV (+).
- **Υποτροπιάζουσα αναπνευστική θηλωμάτωση Νεανικού τύπου (<5 ετών) (JO-RRP):** ο πιο συχνός καλοήθης όγκος του λάρυγγα στα παιδιά (1.7-4.3/100,000). Περιγεννητική μετάδοση από μητέρα με γεννητικά κονδυλώματα σε 30-50% των περιπτώσεων JO-RRP.
- **Πρωκτογεννητικά κονδυλώματα:** υπάρχει μικρή πιθανότητα κακοποίησης (ιδίως σε ανίχνευση HPV 6,11,16,18), όμως δεν αποκλείεται ο ενοφθαλμισμός, ή η παρουσία ενός ενήλικου μέλους της οικογένειας με πρωκτογεννητικά κονδυλώματα.
- **Ασυμπτωματικές HPV βλάβες:** σημαντικός αριθμός νεογνών μολύνονται με HPV των βλεννογόνων, ενώ στα βρέφη υπάρχει μεγαλύτερη παραμονή του HPV στη στοματική κοιλότητα σε σχέση με τα γεννητικά όργανα. Η σύμπτωση των HPV οροτύπων σε βρέφη και τις μητέρες τους φτάνει το 57-69%. Παρατηρούνται κοινί ορότυποι HPV στην ασυμπτωματική λοίμωξη του στόματος και το γεννητικό σύστημα. Οι ανωτέρω βλάβες δείχνουν μια δικόρυφη ηλικιακή κατανομή. Η μεγαλύτερη επίπτωση ανιχνεύεται πριν το πρώτο έτος ζωής με την δεύτερη στην ηλικία των 13-20 ετών.

Ο Τρόποι μετάδοσης στην νεογνική και παιδική περίοδο

Εκτός από τα αναφερθέντα σχετικά με την περιγεννητική μετάδοση, υπάρχουν δεδομένα για τη μετάδοση του HPV με ενοφθαλμισμό, από φιλή και επαφή χεριών, καθώς και με το μητρικό θηλασμό.

Η μητέρα παίζει βασικό ρόλο στην μετάδοση της λοίμωξης στο νεογνό, ενώ η στοματική κοιλότητα μπορεί να είναι το πρώτο σημείο εισόδου HPV στο σώμα και σχετίζεται με το στοματικό HPV γονέων, θηλώματα στα χέρια μητέρων, μικρή ηλικία έναρξης σεξουαλικής δραστηριότητας μητέρας και χρήση αντισυλληπτικών από αυτή.

Η οροθετικότητα από τη γέννηση μέχρι την προεφηβεία ακολουθεί ένα δικόρυσφο μοντέλο κατανομής με κορυφή μεταξύ 2-5 ετών και 13-16 ετών και δείχνει ότι ο πληθυσμός αυτός στην πλειοψηφία του έχει έρθει σε επαφή με τον HPV-16 ή άλλους HR-HPV ορότυπους, όμως δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της οροθετικότητας και:

- α) της ανίχνευσης HPV DNA σε δείγματα από το στοματοφάρυγγα και τα γεννητικά όργανα,
- β) του ποσοστού νόσησης.

Με βάση τα δεδομένα, φαίνεται ότι:

- Ο HPV εκδηλώνεται με ποικίλους τρόπους στην βρεφική/παιδική ηλικία.
- Η μητέρα παίζει βασικό ρόλο στην μετάδοση της λοίμωξης στο νεογνό κυρίως στη στοματική του κοιλότητα, όχι μόνο με κάθετη μετάδοση αλλά και με ενοφθαλμισμό, από φιλί και επαφή χεριών, καθώς και με το μητρικό θηλασμό.
- Μπορεί να υπάρχουν ασυμπτωματικές HPV βλάβες που σε ένα βαθμό ταυτίζονται με τον ορότυπο HPV κυρίως της μητέρας.
- Η ενεργός λοίμωξη του βρέφους, η οροθετικότητα και η ανίχνευση HPV DNA στον ασθενή και τη μητέρα του δεν συμπίπτουν πάντα.
- Η λοίμωξη νωρίς στη ζωή ιδίως με HR HPV ορότυπους μπορεί να επιμένει για μεγάλη περίοδο.

Χ. Σύνοψη

1. Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε τις γυναίκες με θετικό ιστορικό για την πιθανή κλινική εκδήλωση HPV λοίμωξης στο νεογνό τους, που δεν περιλαμβάνει μόνο την υποτροπιάζουσα αναπνευστική θηλωμάτωση, αλλά και τα κονδυλώματα στο στοματικό και τον βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων.
2. Στις γυναίκες που είναι θετικές στον ιό των κονδυλωμάτων καθώς και σε αυτές με ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (LSIL, HSIL, ASCUS) του τραχήλου της μήτρας και στις γυναίκες με οξυτενή κονδυλώματα συστήνεται φυσιολογικός τοκετός.
3. Αντενδείξεις στον κολπικό τοκετό αποτελούν τα μεγάλα οξυτενή κονδυλώματα που αποφράζουν τον κόλπο, καθώς και ο τεκμηριωμένος καρκίνος τραχήλου της μήτρας.

4. Το εμβόλιο έναντι του ιού των κονδυλωμάτων δεν ενδείκνυται κατά την κύηση.
5. Η ανίχνευση HPV DNA στη μητέρα δεν σημαίνει απαραίτητα νόσηση του νεογνού της, άρα η καθολική εξέταση των εγκύων με HPV DNA δεν έχει θέση.
6. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες που θα ξεκαθαρίσουν τον ρόλο της οροθετικότητας του βρέφους.

Ομάδα σύνταξης

Καλλιόπη Παππά

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Θεοδώρα Μπούτσικου

Παιδιάτρος - Νεογνολόγος, Αθήνα

Γρηγόριος Καραμπάς

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Ευθύμιος Δεληγεώρογλου

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Ομάδα συντονισμού

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Απόστολος Μπεναρδής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

XI. Βιβλιογραφία

1. Carr J, Gyorfi T. Human papillomavirus. Epidemiology, transmission, and pathogenesis. Clin Lab Med 2000; 20:235.
2. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world: Summary report. December 15, 2016. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (Accessed on April 13, 2017).
3. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine 2012; 30 Suppl 5:F12.

4. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297:813.
5. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006; 194:1044.
6. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:453.
7. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102:3.
8. Liu P, Xu L, Sun Y, Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect.* 2014;142(8):1567-78.
9. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis* 2012; 206:860.
10. Norström A, Jansson I, Andersson H. Carcinoma of the uterine cervix in pregnancy. A study of the incidence and treatment in the western region of Sweden 1973 to 1992. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76(6):583-9.
11. Seda J, Avellanet Y, Roca FJ, Hernández E, Umpierre SA, Romaguera J. Risk factors for abnormal cervical cytology in pregnant women attending the high-risk obstetrics clinic at the University Hospital in San Juan, Puerto Rico. *P R Health Sci J.* 2011;30(1):14-7.
12. Huntington MK, Shafer CW. Managing HPV in Pregnancy. *S D Med.* 2016;69(1):15-21.
13. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003; 348:489.
14. Kärrberg C, Ryd W, Strander B, Brännström M, Rådberg T. Histological diagnosis and evaluation of the Swede score colposcopic system in a large cohort of pregnant women with atypical cervical cytology or cervical malignancy signs. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(8):952-8.
15. Zuo Z, Goel S, Carter JE. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(2):260-5.
16. Loomis DM, Pastore PA, Rejman K, Gutierrez KL, Bethea B. Cervical cytology in vulnerable pregnant women. *J Am Acad Nurse Pract.* 2009;21(5):287-94.
17. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2-13.
18. 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(1):53.
19. Ambühl LM, Baandrup U, Dybkær K, Blaakær J, Uldbjerg N, Sørensen S. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2016;2016:3086036.
20. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, Reinthaller A, Polterauer S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:74.
21. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):346-55.
22. Sahlgren H. Cervixdysplasier under graviditet. SFOG http://old.sfog.se/media/368210/cervixdysplasier_under_graviditet.pdf
23. SFOG-riktlinje av Nationellt vårdprogram för cervixcancerprevention (NVP) för cervixcancerprevention. https://www.sfog.se/media/335863/sfog_rikt_nvp_cxca.pdf
24. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jan;32(2):279-285.
25. The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Jun;225:160-165.
26. Association of prior HPV vaccination with reduced preterm birth: A population based study. *Vaccine.* 2018 Jan 2;36(1):134-140. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.020. Epub 2017 Nov 27.
27. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res.* 2016 Dec;2:145-152.

28. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica*. 2005 Jul-Aug;21(4):1006-15.
29. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission - A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(1):10-4.
30. Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013 May;22(3):277-85.
31. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *J Clin Microbiol*. 2005 Jan;43(1):376-81.
32. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1223-1233.
33. Postlicensure safety surveillance of congenital anomaly and miscarriage among pregnancies exposed to quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Feb 1;14(2):412-419.
34. Kellokoski J, Syrjanen S, Syrjanen K, Yliskoski M. Oral mucosal changes in women with genital HPV infection. *J Oral Pathol Med* 1990;19:142-8.
35. Syrjanen K, Syrjanen S. Papillomavirus Infections in Human Disease. New York: J. Wiley & Sons, 2000: 1-615.
36. Derkay C, Watrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: review. *Laryngoscope* 2008;118:1236-47.
37. Hallden C, Majmudar B. The relationship between juvenile laryngeal papillomatosis and maternal condylomata acuminata. *J Reprod Med* 1986;31:804.
38. Handley J, Dinsmore W, Maw R, Corbett R, Burrows D, Bharucha H, et al. Anogenital warts in prepubertal children; sexual abuse or not? *Int J STD AIDS* 1993;4:271.
39. Syrjanen S, Puranen M. HPV infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:259-74.
40. Smith EM, Parker MA, Rubinstein LM, Hauhen TH, Hamiskova E, Turek LP. Evidence of vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010; 326369.
41. Cazzaniga M, Gheit T, Casadio C, Khan N, Macis D, Valenti F, et al. Analysis of the presence of cutaneous and mucosal papillomavirus types in ductal lavage fluid, milk and colostrum to evaluate its role in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:599-605
42. Cason J, Mant CA. High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl. 1):S52-8.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.

