

Condylomata accuminata v graviditě

Svobodová P., Havránková A.

Gynekologicko-porodnická klinika 3.LF UK a FNKV



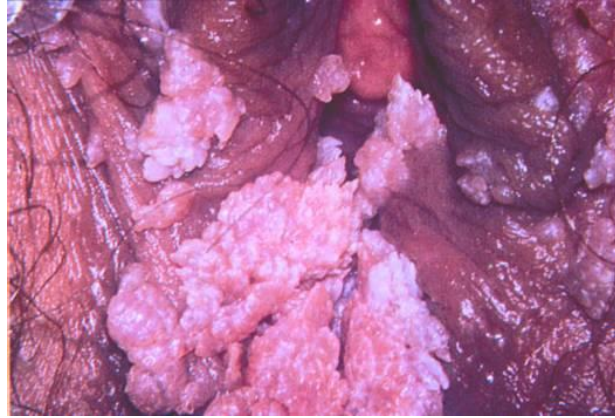
6. konference Sekce infekčních nemocí v
gynekologii a porodnictví ČGPS ČLS JEP

14.2.2015



Condylomata accuminata (CA) External genital warts (EGW)

- známé již ve starověkém Řecku, podobou přirovnávané k tymiánu či fíkům



- popsány Hippokratem, Celsem
- 1954 pohlavní přenos prokázán Barrettem et al. – vojáci vracející se z války v Koreji s kondylomy, během několika týdnů se vyvinula infekce cca u 2/3 jejich manželek

HPV popsán 1949 (Strauss, vodný extrakt tkáně
bradavic)

6. konference Sekce infekčních nemocí v
gynekologii a porodnictví ČGPS ČLS JEP

14.2.2015



Epidemiologie

- nejčastější virová STD – cca 1% sexuálně aktivní populace

(Batista CS, Cochrane Database Syst Rev 2010)

- více než 90% způsobeno low-risk HPV typy 6 a 11

- incidence 100-200/100.000

- prevalence 0.1-1%

(Patel H, BMC Infect Dis 2013)

ČR 0.89%

(Fait T, Ces Gynekol 2012)

- zvýšené riziko: nechráněný pohlavní styk, počet sexuálních partnerů, COC jako jediná ochrana, anamnéza STD, HIV infekce, imunosuprese – gravidita, kouření



Epidemiologie

- inkubační doba 3 týdny – 8 měsíců (průměr 2-3 měsíce do rozvoje klinických symptomů)
- až 40% infikovaných zůstane bez klinických projevů
- první klinické projevy – přechodné, spontánní regrese v 30% případů během 4M, + 20% během dalších 2 let

(Yanofski VR, Exp Rev Dermatol 2013)

- i při adekvátní léčbě **vysoké procento recidiv** – během prvních 3M
- stigmatizující onemocnění (vliv na osobní život, sebehodnocení, sebevědomí, obavy z dalšího přenosu infekce na partnery, rodinné příslušníky)



HPV u malých dětí

- HPV infekce se netýká pouze dospělé/sexuálně aktivní populace, ale celého věkového spektra
- většina infekcí subklinická
- manifestace: kondylomy genitoanální, orální, veruky, papilomy
- JORRP (juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis) (4.3/100.000 porodů) – **vzácná**, nejzávažnější forma, opakované operační výkony (až 100 výkonů do 10 let věku)
 - většina dětí s JORRP se narodilo matkám bez manifestních kondylomů
 - výskyt kondylomat v graviditě >200x zvyšuje riziko rozvoje JORRP (6.9 případů/1000 žen s kondylomy vs. 0.03/1000 žen bez kondylomat v graviditě) *(Silverberg MJ, Obstet Gynecol 2003)*
 - tj. 1 případ JORRP na 144 žen s kondylomy v graviditě

Kondylomata v těhotenství

Riziko výskytu:

- 2x vyšší než u netěhotných (předpoklad u 3% těhotných) (*Shah KV, J Inf Dis 2014*)
- prevalence stoupá od 1. do 3. trimestru, klesá po porodu (*Singhal P, Indian J Sex Trans Dis 2009*)

Faktory: přirozená imunosuprese, změny v buněčné imunitě, zvýšená vnímavost k intracelulárním patogenům, hormonální změny - zvýšená vaskularizace, progrese objemu, počtu lézí



Kondylomata v těhotenství

- Dochází k přenosu infekčního agens na dítě?
- Je potřeba léčit kondylomata v těhotenství a jak?
- Je při manifestní infekci indikován porod císařským řezem?



Transmise HPV

- k přenosu může dojít i při absenci klinické infekce
- Horizontální přenos
 - **sexuální** (penetrace vaginální, anální, orální; genito-genitální nekoitální)
 - **nesexuální** - kontakt skin-to-skin, mucosa-to-mucosa. Slinami, autoinokulací, užívání společného prádla, apod.
- Vertikální přenos
 - přenos z matky na novorozence



Syrjanen S, APMIS 2010

6. konference Sekce infekčních nemocí
v gynekologii a porodnictví ČGPS ČLS

JEP 14.2.2015



Vertikální transmise HPV

- 1) perikoncepční transmise - během nebo těsně po fertilizaci oocyty. HPV DNA prokázána ve spermiích, endometriu, ovariích
- 2) prenatální transmise během gravidity - nález laryngeálních a anogenitálních lézí u novorozence bezprostředně po porodu. Nález HPV v amniotické tekutině před porušením plodových obalů, v placentě, pupečníku. Nález HPV v polymorfonukleárech matky
- 3) perinatální transmise v průběhu porodu - riziko při průchodu infikovanými porodními cestami. Zvýšená detekce HPV DNA u novorozenců porozených vaginální cestou ve srovnání s porozenými S.C. (*Park H, Virol J 2012*)
Relativní riziko pro přenos HPV u vaginálního porodu 18% vs. 8% u porodu S.C. (*Medeiros LR, Cad Saúde Publica 2005*).

Terapie aplikovaná pacientem

- podophyllotoxin 0.05%-0.15% (Wartec crm.)
- imiquimod 5% (Aldara crm.) /(Zyclara3.75%)
- sinekatechiny 15% (Veregen unq.)

- inosinum (Isoprinosine tbl.) - imunomodulátor, antivirotikum
- celková léčba jako podpora lokální terapie



Terapie z rukou lékaře

- trichloroctová kyselina 80-90%
- kryoterapie
- elektrokauterizace
- chirurgické metody
- CO2 laser



6. konference Sekce infekčních nemocí v
gynekologii a porodnictví ČGPS ČLS JEP

14.2.2015



Terapie na ústupu

- podophyllin 25% roztok
- 5-FU 1 a 5% krém, roztok
- interferon



Profylaxe – role HPV vakcíny

- kvadrivalentní vakcína
 - aktivace imunitního systému proti HPV typům způsobujícím 70% karcinomů cervixu, 80% análních karcinomů, 60% Ca vaginy, 40% Ca vulvy a **90% EGW**
- potenciál redukce výskytu a přenosu infekce v populaci



	Charakteristika	Aplikace	Úspěšnost léčby	Recurrence rate	Použití v graviditě
podophyllotoxin 0.15%	rostlinný extrakt, antimitotikum	2xD 3 dny, 4 dny přestávka, ne déle než 4 týdny	45-77%	38%	studie na zvířatech - embryotoxický, ale ne teratogenní
imiquimod 5%	lokální imunomodulátor, uvolňování cytokinů	3x týdně na noc, max 16 týdnů	72-84%	6-26%	studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky během těhotenství
sinekatechiny 10%	extrakt z listů zeleného čaje, antioxidační účinek	3xD maximálně 16 týdnů	47-59%	7-11%	studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu
trichloroctová kyselina 80-90%	chemická koagulace	1xtýdně max 6x	80%	36%	možné
kryoterapie	zmražení tekutým dusíkem	1x za 1-2 týdny nízká cena	67-92%	20-40%	možné
elektrokauterizace	termální koagulace	1x	90%	22%	možné
chirurgické metody	ablace chirurgickými nástroji	1x	80-100%	20-27%	možné
CO2 laser	vaporizace		23-52%	17-19%	možné

Management kondylomat v graviditě

- cíl: - minimalizace rizika přenosu na novorozence
- eliminovat poranění rozsáhlých lézí při porodu
- metoda volby: CO2 laser, do 30. týdne
- 2. volba: kyselina trichloroctová
- 3. volba: chirurgické metody

(Doporučený léčebný postup České akademie dermatovenerologie, www.hpvguide.cz)

- imiquimod – není používán, ačkoliv nebyla prokázána toxicita
- podophyllotoxin, podophyllin – kontraindikován, embryotoxicita
- sinekatechiny – nedoporučeny, reprodukční toxicita

(Yanofsky VR, Expert Rev Dermatol 2013)



Nové možnosti terapie v graviditě

- Imunoterapie:

imiquimod – úspěšná aplikace těhotným bez NÚ na plod (*Ciavattini A, J Matern Fetal Neonatal Med 2012*)

intradermální injekce PPD (purified protein derivative, extrakt z *Mykobakterium tuberculosis*) 40 těhotných, 85% zlepšení, 47% kompletní remise (*Eassa BI, Dermatol Ther 2011*)

- **mild local hypertermia** - 44°C /30 min/ 3 dny + 2 dny o týden později, dále 1x týdně; remise po dobu 6M (*Huo W, Derm Ther 2014*)
- **fotodynamická léčba** (aplikace ALA + laser) úspěšná jako adjuvantní léčba k ablačním metodám (*Scheinfeld N, Dermatol Online J 2013*)
- **vakcinace?**



Je podání HPV vakcíny v graviditě bezpečné?

- 2006 registr použití kvadrivalentní vakcíny proti HPV v těhotenství. Po 6 letech byly získané informace vyhodnoceny – v souboru 1573 případů se prevalence významných vrozených vad nelišila od neexponované populace (2.5/100 živě narozených vs. 2.67). Analýza neprokázala **žádné negativní účinky HPV vakcíny podané v graviditě** (Goss MA, *Obstet Gynecol* 2014)
- Jiné vakcíny podávané rutinně v graviditě:
chřipka, tetanus/difterie/pertuse, hepatitis A,B, meningokoková, pneumokoková
- Výhody podání vakcíny v rámci prenatální péče: rozšíření proočkované populace mladých žen, potenciální přínos pro novorozence (prokázán přenos HPV protilátek očkovaných matek novorozencům)

(Berenson AB, *Exp Rev Vaccines* 2014)

- Dochází k přenosu infekčního agens na dítě?

Ano, riziko přenosu je relativně malé.

Frekvence vertikálního přenosu zůstává kontroverzní.

- přenos z matky na dítě u žen bez klinických známek HPV nebo bez přítomnosti HPV DNA byl popsán mezi 1-18%;
- přenos z matky na dítě u žen s klinickými známkami HPV nebo detekovatelným HPV v průběhu gravidity 5-72%

(Lacour DE, 2012; Rombaldi RL Virol J 2009)

V metaanalýze prosp. studií (celkový počet 2111 žen) bylo extrapolované riziko přenosu z matky na plod **6,5%**

RR pro HPV přenos při vaginálním porodu 18% vs. 8% u S.C.

(Medeiros LR, Cad Saúde Publica 2005)

- Je potřeba léčit kondylomata v těhotenství a jak?

Vertikálnímu přenosu nelze zabránit odstraněním klinických lézí.

Nález drobných ojedinělých kondylomat v těhotenství lze **observovat**.

K **ošetření** jsou obvykle indikována kondylomata rychle progredující, rozsáhlá nebo vyskytující se v místě možného porodního poranění. Metodou volby je CO2 laserová vaporizace-ablace do 30. týdne gravidity. Alternativou je nejčastěji chirurgická ablace nebo ošetření 80-90% kyselinou trichloroctovou.

- Je při manifestních kondylomatech indikován císařský řez?

Císařský řez nepřináší kompletní ochranu před transmisí viru, onemocnění respirační papilomatózou se vyskytuje i po plánovaném císařském řezu.

Také vzhledem k nízké incidenci respirační papilomatózy (1-4/100.000 porodů) a nezanedbatelným rizikům operačního porodu není u pacientek s kondylomaty primárně doporučen porod císařským řezem.

Indikací k císařskému řezu je případ extenzivních vaginálních nebo introitálních kondylomat tvořících mechanickou překážku pro plod.

Děkuji za pozornost!

www.infekce-gp.cz



6. konference Sekce infekčních nemocí v
gynekologii a porodnictví ČGPS ČLS JEP
14.2.2015

