

A Humán Papilloma Vírus (HPV) jelentősége terhességben

Dr. Mészáros Gyula,
SZTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

A folyamatosan bővülő kutatási eredmények ismeretében mára egyértelműen megállapítható, hogy a HPV fertőzés az emberi test különböző szerveiben is okozhat jó, vagy rosszindulatú betegségeket. A fertőzések megelőzése, kezelése nem csak orvosi feladat. Sajnálatos módon az ismerethiány, vagy a tények tudatos elferdítése ronthatja az orvosi munka hatékonyságát. Jelen közlemény csak a terhességgel kapcsolatos elváltozásokkal foglalkozik. A HPV fertőzés mind az anya, mind a magzat számára kockázatot jelent. A magzat számára a megtermékenyítéstől annak fejlődésén keresztül a korai gyermekkorai légzési problémákig széles a skála. Az anya számára a méhnyak rák életveszélyt, a nemi szervi szemölcs életminőség romlást jelenthet. Elméletileg a megelőzés mára mindenki számára lehetővé vált.

Based on the increasing scientific data, the role of HPV infection in different tumours of the human body is well known. The diagnosis, the prevention and the treatment are not only medical responsibilities. Unfortunately the lack of knowledge, or the false interpretation of the facts impair the efficacy of the medical intervention. This article deals only with the role of HPV in pregnancy. HPV may increase the risk of pathologic alterations both for the mother and the foetus. Complications in implantation, foetal development and neonatal respiratory papillomatosis are the possible consequences for the foetus. Cervical cancer threatens life, condyloma impairs the quality of life of the mothers'. Theoretically, the prevention is available for everybody.

Az ezredforduló után az egyik, talán a legjobban tanulmányozott emberi fertőzés a Humán Papilloma Vírus (HPV) fertőzés lett; ideértve megelőzésének, felismerésének, következményeinek vizsgálatát is. Ezek a vizsgálatok napjainkban is folytatódnak, ezért évente találkozhatunk e témában újabb és újabb tudományos felfedezésekkel. Miután szexuálisan átvihető fertőzésről van szó, természetesen a tudományos megközelítés mellett a társadalmi-, etikai-, vallási kérdések sem hagyhatók figyelmen kívül. Ellenkezőleg, éppen az utóbbi szempontok gyakorolhatnak esetenként döntő hatást akár a fertőzés felismerésére végzett vizsgálatok terén, akár a megelőzés, elsősorban a vakcináció, vagy éppen a kondom használat eltérő – tudományos szempontból elfogadhatatlan – értelmezése miatt. A fertőzés mibenlétét, következményeit illető, olykor érthetetlen tájékoztatás vezet oda, hogy a szűréseken az érintetteknek csak ki-

sebb hányada vesz részt. A távolmaradás másik oka éppen a hiányos ismeretanyag. Szexuálisan átvitt fertőzésről lévén szó, pozitív esetben az érintettek félnek a megbélyegzéstől. Az ilyen egyéni, hibás szempontoknál is sokkal károsabb az egyes, több-kevesebb társadalmi támogatottsággal bíró szervezetek, közösségek, egyének elutasító véleménye. Ezekben az esetekben azonban már nem az ismeretanyag hiányáról beszélhetünk, hanem tények, adatok tudatos félremagyarázásáról. Ezek következtében fordulhatott elő, hogy a társadalmi és gazdasági fejlettségükben, kultúrájukban egymástól annyira különböző országokban, mint az USA egyik államában, vagy Romániában és a teljesen más kultúrájú Indiában a már eldöntött, szervezett vakcinációt le kellett állítani, vagy a szervezés szintjén elakadt. Ezek a tények azt mutatják, hogy a HPV okozta betegségek elleni küzdelem kulcsa nemcsak a tudományos kutatók kezében van [1].

Bár a HPV az emberi test számos részén, szerveiben okozhat rossz- vagy jóindulatú daganatokat, jelen közlemény csak a nemi szerveket érintő fertőzésekkel, ehhez kapcsolódóan a teherbeesési, terhességi, szülési és az újszülöttet érintő következményeivel foglalkozik.

A HPV fertőzés már a teherbeesés folyamatát is megnehezítheti. Erre utalnak azok a megfigyelések, melyek szerint a méhszáj HPV okozta elváltozásainak eliminálása után az addig meddő párok között nőtt a teherbeesési arány. Ez a cervix csatorna alsó harmadában elhelyezkedő ún. „G” típusú, a cervix immunvédelemért felelős részének eltávolításával is magyarázható abban az esetben, ha a pár között immun-összeférhetetlenség áll fenn. A HPV fertőzés okozta, ún. „unexplained infertility” (ismeretlen okú meddség) lehetőségét Zuo és munkatársai is fölvetették [2].

A HPV fertőzés korai embrionális korban okozott hatásai emberen alig tanulmányozhatók. Állatkísérletekben azonban kimutathatók a blastocysta apoptosist fokozó, illetve a trophoblast beágyazódást csökkentő, azaz a vetélési kockázatot növelő hatásai [3].

Nem pontosan ismert az abnormális citológiai leletek hatása a terhesség lefolyására sem. Zuo és munkatársai szignifikáns összefüggést találtak a citológiai kenetben észlelt reaktív elváltozások, gyulladások, citológiai dysplasiák, illetve a HPV DNA jelenléte és a lepényi rendellenességek gyakorisága, valamint a koraszülések magasabb aránya között [2].

Lényegesen nagyobb gyakorlati jelentőséggel bíró kérdés a koraterhességben kötelezően végzett citológiai leletek értékelése. A pozitív (>Pap 2, ASC-US) leletek esetén (3-5%) a dilemmát a szükséges vizsgálat ismétlésének időpontja okozza. A túl korán végzett ismétlés következménye

fals negatív eredmény lehet. Az ideális, két-három hónap elteltével végzett kontroll vizsgálat esetén viszont, az esetlegesen szükségessé váló beavatkozás elvégzésének ideje az optimálistól emiatt eltérhet. Mivel Magyarországon a mindennapi gyakorlatban még nem állnak rendelkezésre az ilyen estekben irányadó immunhisztológiai tesztek (L1, p16, HPV E6, E7 ((OncoTect, stb.)), a citológia alacsony szenzitivitása és a többnyire mellőzött kolposzkópia miatt, a hisztológiai lelet alapján végzett a műtéti beavatkozás (kacs, vagy hidegkés conisatio) nem posztponálható. A szűrővel kimutatott dysplasia teljes eltávolításának annál nagyobb az esélye, minél kiterjedtebb a méhszájból történő kimetszés. Mint arra fentebb utaltunk, ez egyrészt az immunvédelemért felelős rész teljes, vagy részleges eltávolítását vonja maga után annak lehetséges következményeivel, másrészt az így megrövidült, meggyengült méhszáj a rövidülés mértékével arányosan növeli a koraszülés, idő előtti burokrepedés lehetőségét. Az ilyen kockázat mértékét csökkentheti az ultrahanggal történő cervix hossz mérés [4].

A terhesség alatt felismert, magas kockázatú HPV típusok (16, 18, 31, 33, 45, 52) okozta cervicalis dysplasiák progressziója nehezen kiszámítható, ezért ellátásuk hiánya nemcsak az anya reprodukciós egészségét, hanem akár az életét is veszélyeztetheti. Az alacsony kockázatú (low risk) típusok (6, 11) okozta fertőzés következménye a nemi szervi szemölcs (condyloma), amely ilyen mértékű kockázatot nem jelent, és sajnos még ma is találkozhatunk e kérdés jelentőségét alábecsülő, akár szakemberektől származó vélekedésekkel is. A terhesség alatti condylomák problematikája többirányú. Az anya esetében mihamarabb dönteni kell a kezeléssről. A megváltozott immunviszonyok miatt a terhesség elején felismert condyloma nem kezelt esetekben jelentős progressziót, nagyon ritkán ugyan, de akár szülési képtelenséget is okozhat, és ez a folyamat előre nem prognosztizálható. A kémiai (Podophyllin, triklór ecetsav (TCA)) kezelés ellenjavallt az esetleges teratogén hatások miatt, így csak a sebészeti megoldások jöhetnek szóba. Ezek – az eltérés kiterjedésétől függően – akár maradandó anatómiai következményekkel is járhatnak. Az anya részéről egy másik, talán kevésbé nyilvánvaló, de esetenként komoly problémát jelentő következmény a negatív psychés hatás. A beteg, ha addig nem is tudta, szembesül azzal a ténnyel, hogy egy szexuálisan átvitt fertőzése van. Ez a tudat a koraterhességben egyébként is fennálló lelki labilitást fokozhatja. Igen gyakori kérdés ilyenkor: hogyan és mikor (kitől?) kaphattam, mi lesz a magzatommal? Hogyan fogok szülni? A korrekt felvilágosítás a fertőzés szexuális eredetéről, a viszonylag rövid lapangási idő említése a partner iránti bizalom megrendüléséhez vezethet annak összes következményével.

Mind az anyát, mind a magzatot érintő kérdés a szülés módjának megválasztása. Hüvelyi szülés esetén a szülőcsatornán áthaladó magzat fertőződhet a vírussal. Az ennek elkerülésére végzett császármetszésnek egyaránt vannak támogatói [5] és ellenzői [6] is. A szülés során szerzett HPV (6, 11) fertőzés kisgyermekkorai következménye a recidiváló (recurráló) respiratoricus papillomatosis (RRP). A légzési

nehézséget okozó betegség többnyire 3 éves kor alatt kezdődik. Prevalenciája nagyon alacsony, társadalmi-, szociális helyzettől, lakóhelytől függően 1-4/100 000, azonban az adatokat pontosítva látható, hogy kifejezett condyloma esetén az arány 6.9/1000, míg condylomában nem szenvedő nők esetén 0/1000. Eszerint a condyloma az RRP rizikóját 231-szeresre növeli [7]. Mint látható, a kérdés nem az esetek nagy száma, hanem a recurráló, visszatérő jellege miatt érdemel különös figyelmet. Az ismételt beavatkozások, az ellátás anyagi terhei nemcsak az egészségügyi finanszírozás, hanem a beteg és gyermeke, vagyis az egész család számára egyaránt nagy teherteret. Ez a tény sarkallta a brit gyermek fül-orr gége társaságot (British Association of Paediatric Otorhinolaryngology) arra, hogy a bivalens helyett a quadrivalens vakcina alkalmazását szorgalmazzák, amelyik az RRP-t okozó 6, 11-es típus ellen is védelmet nyújt. A váltás 2012-ben meg is történt.

A reprodukcióban részt vevő szervek között az emlőt is szóba kell hoznunk, mivel az emlődagatok száma a világ különböző fejlettségű részein hasonló tendenciájú emelkedést mutat. Ebben a legvitatottabb a HPV szerepe. Az összefüggést leíró evidencia szintek közül a lehetséges – megalapozott, erősödő, illetve ellentmondásos – kategóriákból még ma is az utóbbit fogadják el. Simoes és mtsai 2012-es, 30 évet átfogó metaanalízise azonban azt mutatja, hogy az emlőrákokban a HPV prevalenciája 23.0%, de ez az arány erősen eltérő földrajzi eloszlást mutat. Európában 13.4%, míg Észak-Amerikában és Ausztráliában 42.9%. Kilenc eset-kontroll vizsgálat adatainak összevetése alapján HPV jelenléte esetén az emlőrák esélyhányadosa közel hatszoros (OR=5.9; 95% CI, 3.26-10.67) [8]. Piana és munkatársai egy kisszámú, eset-kontroll, ösztrogén-, gestagén- és HER2 receptor negatív (TNBC), illetve nem negatív emlőrákos nő eredményeinek vizsgálata kapcsán csak a negatív csoportban 15%-ban talált HPV-t [9]. Ezek a megfigyelések még nem részei a napi diagnosztikai protokollnak, azonban a lehetséges kutatási irányt mindenképpen befolyásolják.

A fentiek alapján meggyőződéssel állíthatjuk, hogy a HPV infekció negatív hatással lehet a prekoncepcionális időszakról kezdődően a terhesség folyamatára, illetve azon túl is befolyásolhatja az anya és újszülöttje sorsát. A HPV által kiváltott eltérések gyógyítására még nincs megfelelő eszközünk. Rendelkezésre áll azonban egy, már a probléma kialakulását is megakadályozó, a gyógyításnál sokkal hatékonyabb módszer a kérdéskör megoldására, s ez pedig a vakcináció. A malignus elváltozásokat 70%-ban okozó 16,18-as típusok elleni védőoltás eredményessége közel 100%. Az ún. „keresztvédelem” következtében a további magas rizikójú típusok által okozott rosszindulatú elváltozások száma is csökken, így a hatékonyság összességében elérheti a 90%-ot is. Ezt a célt a forgalomban lévő mindkét vakcina, a bivalens (Cervarix) és a quadrivalens (tetravalens), Magyarországon Silgard, egyebütt Gardasil néven forgalmazott vakcinák is teljesítik. Az életet nem, de az életminőséget komolyan veszélyeztető, 6, 11-es típusok által okozott condyloma megelőzésére azonban csak a quadriva-

lens vakcina alkalmas. A 2007 óta a Föld egyre több országában bevezetett, rendszerszintű oltások hatékonysága mára egyértelművé vált. A rosszindulatú daganatok számának jelentős csökkenéséről még nem beszélhetünk, hiszen ezek kialakulásához tíz-tizenöt évre van szükség, és ennyi idő még nem telt el az oltás bevezetése óta. A sokkal rövi-

debb lappangási idejű nemi szervi szemölcsök számában azonban a quadrivalens vakcinát alkalmazó országokban látványos javulást észleltek. Ausztráliában a condyloomák előfordulási gyakorisága 6 év alatt 90%-kal csökkent az oltott populációban az oltás, valamint a kialakult nyájimmunitás következtében [10].

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Mészáros Gy: A HPV vakcináció stratégiai kérdései, a hatékonyság valódi evidenciái, Magyar Csaláorvosok Lapja, 2012.1. 44-46.
- [2] 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 Aug; 136(2):260-5.
- [3] Noventa M, Andrisani A, Gizzo S, Nardelli GB, Ambrosini G: Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid inconclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal, Reprod Biol Endocrinol, 2014 May 31; 12:48.
- [4] Berghella V, Pereira L, Garipey A, Simonazzi G: Prior cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound, Am J Obstet Gynecol, 2004 Oct; 191(4):1393-7.
- [5] Kashima HK, Mounts P, Shah K: Recurrent respiratory papillomatosis, Obstet Gynecol Clin North Am, 1996 Sep; 23(3):699-706.
- [6] Larson DA, Derkay CS: Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis, APMIS, 2010 Jun; 118(6-7):450-4.
- [7] Tasca RA, McCormick M, Clarke RW: British Association of Paediatric Otorhinolaryngology members experience with recurrent respiratory papillomatosis, Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2006; 70(7):1183-7. PMID: 16414125.
- [8] Simões PW, Medeiros LR, Simões Pires PD, Edelweiss MI, Rosa DD, Silva FR, Silva BR, Rosa MI: Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: a systematic review, Int J Gynecol Cancer, 2012 Mar; 22(3):343-7.
- [9] Andrea Fausto Piana, Giovanni Sotgiu, Maria Rosaria Muroli, Paolo Cossu-Rocca, Paolo Castiglia and Maria Rosaria De Miglio: HPV infection and triple-negative breast cancers: an Italian case-control study, Virology Journal, 2014, 11:190.
- [10] Garland SM: The Australian experience with the human papillomavirus vaccine, Clin Ther, 2014 Jan 1;36(1):17-23.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Mészáros Gyula PhD, Med. habil. 1976 óta dolgozik a Szegedi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján, jelenleg klinikai szakorvosként. Szűkebb érdeklődési területe a szülészeti és nőgyógyászati infektológia, így a fertőzések okozta szülészeti kórképek, (vetélés, koraszülés), illetve a HPV fertőzés okozta rossz és jóindula-

tú betegségek kezelése, megelőzése. Ezen témákból szerzett PhD és Med. habil. minősítést. Tudományos munkája során 57 magyar és idegen nyelvű közlemény szerzői között szerepel, több mint 220 magyar, ill. idegen nyelvű előadást tartott. Tagja a Magyar Nőorvos Társaság Cervix-pathológiai Szekciója és a Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság vezetőségének. Angol és német nyelven oktat, ezen kívül román és orosz nyelvvizsgával is rendelkezik.

IME

IV. Infekciókontroll Konferencia

2015. október 14-15. szerda-csütörtök

Helyszín: Best Western Hotel Hungaria
1074 Budapest, Rákóczi út 90.