

Kłykciny kończyste u ciężarnej w II i III trymestrze ciąży – opis sytuacji klinicznej i analiza zastosowanego leczenia

Genital warts associated with HPV infection during II and III trimester of pregnancy – a case report and analysis of treatment options

Rozmus-Warcholińska Wioletta¹, Loch Tomasz², Czuba Bartosz¹, Mazurek Urszula², Mucha Jan¹, Dworak Dariusz¹, Sodowski Krzysztof¹

¹ Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa Katedry Zdrowia Kobiety w Rudzie Śląskiej, Wydział Opieki Zdrowotnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

² Katedra Biologii Molekularnej i Genetyki Medycznej w Sosnowcu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Streszczenie

Ponad 30 typów HPV jest odpowiedzialnych za zakażenia układu płciowego. Infekcja może przebiegać w postaci jawnej klinicznie, subklinicznej lub utajonej. Widoczną klinicznie formą zakażenia HPV są kłykciny kończyste najczęściej powodowane przez typy 6 i 11 HPV, a pojawiające się w obrębie sromu, szyjki macicy, pochwy, cewki moczowej oraz odbytu.

Onkogenne typy HPV 16,18,31,33 i 35 wykrywane są również w obrębie kłykciny kończystych i związane z powstawaniem śród nabłonkowej neoplazji sromu (VIN), szyjki macicy (CIN) oraz odbytu (AIN).

Częstość występowania zakażeń HPV w postaci kłykciny kończystych dotyczy około 1% seksualnie aktywnych dorosłych, 15% ma subkliniczne lub utajone objawy infekcji, a prawie 80% było zakażonych jednym lub więcej typem wirusa HPV. Najwyższy odsetek częstości zakażeń obserwuje się u osób w wieku 18-28 lat.

W obrębie ostatnich 20 lat widoczny jest stały wzrost częstości zakażeń, który w podobnym stopniu dotyczy również kobiet ciężarnych. W okresie ciąży kłykciny kończyste mogą ponadto proliferować ze względu na zmienioną aktywność układu immunologicznego oraz zwiększony dopływ krwi. Leczenie kłykciny w ciąży może obejmować krioterapię, elektroauteryzację, leczenie laserem lub stosowanie kwasu trójchlorooctowego.

W pracy przedstawiono opis przypadku wystąpienia kłykciny kończystych związanych z infekcją HPV u ciężarnej w II i III trymestrze ciąży oraz analizę zastosowanego leczenia.

Słowa kluczowe: **kłykciny kończyste / HPV / ciąża / PCR /**

Adres do korespondencji:

Krzysztof Sodowski
Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa
Katedry Zdrowia Kobiety Wydziału Opieki Zdrowotnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
41-703 Ruda Śląska, ul. W. Lipa 2

Otrzymano: 20.07.2007

Zaakceptowano do druku: 30.09.2007

Rozmus-Warcholińska W, et al.

Abstract

More than 30 HPV types can infect the genital tract. Viral infection can be present in clinical, subclinical or latent form. A visible genital form of HPV infection are genital warts, which are commonly caused by HPV types 6 and 11, and appear on the vulva, cervix, vagina, urethra and anus.

Oncogenic HPV types 16, 18, 31, 33 and 35 are also found in genital warts and are associated with vulval (VIN), cervical (CIN) and anal (AIN) intraepithelial neoplasia.

The general prevalence of HPV infection in the form of visible genital warts estimates to about 1% of sexually active adults. Approximately 15% of the infected group / of all adults have a subclinical or latent infection and at least 80% had been infected with one or more genital HPV types at some point in their lives. The highest rate of frequency of infections occurs in the group of adults, aged from 18 to 28.

Over the last twenty years figures have shown a constant growth of the infection rate, which also includes pregnant women. Genital warts can proliferate during pregnancy due to altered immunity and increased blood supply. Cryotherapy, electrocautery, laser therapy, surgery or trichloroacetic acid may be used to remove the warts.

In the paper a case report on genital warts associated with HPV infection during II and III trimester of pregnancy and analysis of treatment options has been presented.

Key words: **genital warts / HPV / pregnancy / PCR /**

Wstęp

Ponad 30 typów HPV jest odpowiedzialnych za zakażenia układu płciowego. Infekcja może przebiegać w postaci jawnej klinicznie, subklinicznej lub utajonej. Widoczną klinicznie formą zakażenia HPV są kłykciny kończyste najczęściej powodowane przez typy 6 i 11 HPV, a pojawiające się w obrębie sromu, szyjki macicy, pochwy, cewki moczowej oraz odbytu. Onkogenne typy HPV 16, 18, 31, 33 i 35 wykrywane są również w obrębie kłykciny kończyste i związane z powstawaniem śródnabłonkowej neoplazji sromu (VIN), szyjki macicy (CIN) oraz odbytu (AIN).

Częstość występowania zakażeń HPV w postaci kłykciny kończyste dotyczy około 1% seksualnie aktywnych dorosłych, 15% ma subkliniczne lub utajone objawy infekcji, a prawie 80% było zakażonych jednym lub więcej typem wirusa HPV. Najwyższy odsetek częstości zakażeń obserwuje się u osób w wieku 18-28 lat. W obrębie ostatnich 20 lat widoczny jest stały wzrost częstości zakażeń, który w podobnym stopniu dotyczy również kobiet ciężarnych.

W okresie ciąży kłykciny kończyste mogą ponadto proliferować ze względu na zmienioną aktywność układu immunologicznego oraz zwiększony dopływ krwi. Leczenie kłykciny w ciąży może obejmować: krioterapię, elektrokauterizację, leczenie laserem lub stosowanie kwasu trójchlorooctowego.

Opis przypadku

Pierwiastka w 20 tygodniu ciąży zgłosiła się do poradni ginekologicznej z powodu uporczywego świądu okolicy sromu oraz wystąpienia obfitych upławów. Podczas badania stwierdzono: obecność licznych kłykciny kończyste okolicy sromu oraz pochwy. Macica wielkością odpowiadała czasowi trwania ciąży, część pochwowa czysta, bez ektopii. W badaniu USG stwierdzono prawidłową morfologię płodu, akcja serca płodu 136/min. Z powodu licznych, rozległych zmian o charakterze kłykciny kończyste ciężarną skierowano do Oddziału Patologii Ciąży Oddziału Klinicznego ŚIAM w Rudzie Śląskiej celem diagnostyki i leczenia.

Ze zmian sromu i pochwy pobrano drobne wycinki, które przetransportowano do Katedry Biologii Molekularnej i Genetyki Medycznej w Sosnowcu, Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w celu przeprowadzenia diagnostyki molekularnej infekcji HPV. W badaniu zastosowano metodę polimerazowej reakcji łańcuchowej QPCR – TaqMann, która daje możliwość ilościowej oceny kopii genomu ludzkiego wirusa brodawczaka (HPV – *human papilloma virus*) w badanych tkankach. Do reakcji Q PCR zaprojektowano i sprawdzono eksperymentalnie zestaw starterów i sond hybrydacyjnych.

Wybrano najbardziej konserwatywny region genomu wirusa i zaprojektowano dla niego kilka wariantów par starterów z sondą hybrydacyjną, pozwalających na detekcję ilościową produktów PCR, po każdym cyklu reakcji techniką TaqMann.

Następnie, korzystając z bazy danych internetu, porównano specyficzność i komplementarność zaprojektowanych oligonukleotydów, wybierając tylko jeden zestaw starterów i sond do ilościowej analizy PCR z zastosowaniem detektora sekwencji ABI PRISM 7700 (TaqMann). Sekwencję nukleotydów w starterach i sondach zaprojektowano w oparciu o program komputerowy Primer Express™ Version 1.0, ABI PRISM, na podstawie sekwencji badanych genów pochodzących z publikacji lub bazy danych GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/irx/genbank>).

Sondy stosowane do ilościowej analizy Q PCR wyznakowano barwnikami fluorescencyjnymi: koniec 5-FAM (6-carboxy-fluorescein) i koniec 3'-TAMRA (6-carboxy-tetramethylrhodamine). Z badanych próbek izolowano DNA wykorzystując zestaw Genomic DNA Prep Plus. Ocena prawidłowości ekstraktu DNA została oparta o oznaczenie aktywności genu β -aktyny. Specyficzność reakcji Q PCR sprawdzono elektroforytycznie w żelu poliakrylamidowym 6-10%. Po elektroforyzie żel barwiono azotanem srebra a następnie analizowano w systemie dokumentacji żelowej firmy Biotec-Fisher, w programie komputerowym BA SYS 1D.

W wyniku zastosowania powyższej metody potwierdzono obecność wirusa HPV (typ 6 i 11) w badanym materiale.

Kłykciny kończyste u ciężarnej w II i III trymestrze ciąży...

W leczeniu pacjentki zastosowano krioterapię w postaci aplikacji podtlenku azotu na zmiany w obrębie sromu, aż do zamrożenia całości zmiany oraz okolicy o średnicy 2mm. Krioterapia była powtarzana w odstępach cotygodniowych przez okres 6 tygodni, do czasu znacznego ustąpienia zmian. W celu zmniejszenia odczuwania bólu stosowano znieczulenie miejscowe z 1% lignokainy. W 30 tygodniu ciąży uzyskano znacznego stopnia poprawę stanu miejscowego. W 39 tygodniu ciąży wystąpiła czynność skurczowa macicy i zdecydowano o rozwiązaniu ciąży drogą cięcia cesarskiego.

Wydobyto noworodka płci żeńskiej, donoszonego o masie ciała 3200g, Apgar 10 punktów. W trakcie porodu nie zaobserwowano powikłań. O dalszym leczeniu pacjentki zdecydowano po ukończeniu porodu. Zastosowano dodatkowo 3 aplikacje podtlenku azotu, aż do ustąpienia zmian. Pacjentka zgłosiła się po okresie 3 miesięcy od zastosowanego leczenia, bez objawów miejscowych infekcji HPV.

Dyskusja

Częstość występowania zakażeń HPV w postaci kłykciny kończystych dotyczy około 1% seksualnie aktywnych dorosłych, 15% ma subkliniczne lub utajone objawy infekcji, a prawie 80% było zakażonych jednym lub więcej typem wirusa HPV w pewnym okresie życia. Najwyższy odsetek częstości zakażenia obserwuje się u osób w wieku 18-28 lat. Istnieje wiele doniesień podkreślających wzrost częstości zakażeń wirusem HPV u kobiet w okresie rozrodczym w ciągu ostatnich 20 lat, podobne tendencje obserwuje się również w populacji kobiet ciężarnych [1]. Zakażenie wirusem HPV jest obecnie najczęstszą infekcją układu płciowego młodych aktywnych seksualnie dorosłych [2].

Jednym z klinicznych objawów zakażenia HPV są kłykciny kończyste, najczęściej spowodowane genotypami 6 i 11 wirusa, mogące obejmować okolice sromu, szyjki macicy, pochwy, cewki moczowej i odbytu. Kłykciny kończyste należy również różnicować z kłykcinkami płaskimi oraz mikrobrodawkowatością przedstonka pochwy.

W podobnym stopniu zjawisko zakażenia może dotyczyć zakażeń typami onkogennymi jak i nieonkogennymi wirusów. Promocję zakażeń typami HPV wysoce onkogennymi podkreśla częstość genotypów 16 i 18 biorących udział w zakażeniu prawie 80% kobiet ciężarnych [3, 17, 18].

Okres inkubacji wirusa HPV następujący po zakażeniu prowadzi do powstania objawów klinicznych lub subklinicznych infekcji wirusowej. Inkubacja może trwać od 3 tygodni do 8 miesięcy. Aktywacja cyklu życiowego wirusa charakteryzuje się intensywną replikacją wirusowego DNA, co prowadzi do zwiększenia ilości koilocytów w warstwach nabłonka.

Interesujący pod względem zakażeń perinatalnych jest odciniek DNA genomu wirusa LCR. Duży stopień podobieństwa strukturalnego z receptorami steroidowymi daje możliwość krzyżowej reakcji między ligandami w postaci hormonów steroidowych a receptorem i analogiczną do niego sekwencją LCR genomu HPV. Oznacza to, że zmiana stężenia hormonów może stać się dla wirusa czynnikiem aktywującym. Taki właśnie mechanizm można obserwować u ciężarnych, które uprzednio zostały zakażone wirusem i są jego nosicielkami w stanie utajonym. Cięża istotnie zwiększa częstość wystąpienia zakażenia wirusem HPV, aktywacja ta dotyczy

zarówno form w postaci utajonej, jak i zakażeń pierwotnych. Przyczynia się do tego osłabienie aktywności antywirusowej i immunologicznej odpowiedzi humoralnej u ciężarnych, niższa jest u nich również seroaktywność antywirusowa. Kłykciny kończyste w okresie ciąży często mogą proliferować ze względu na zmienioną aktywność układu immunologicznego jak również zwiększony dopływ krwi.

Aktywacji w okresie ciąży najczęściej ulegają wirusy HPV 16, 18, 31, 33, 35, natomiast najmniejsze zmiany w częstości występowania dotyczą genotypów wirusa HPV 6 i 11 [4].

Równoległe oznaczenia HPV u ciężarnych w I trymestrze ciąży wykazały obecność wirusa u 27,3% pacjentek, natomiast w ciąży zaawansowanej 39,7% kobiet było seropozytywnych. Inni autorzy również potwierdzają wzrost częstości występowania infekcji HPV wraz z czasem trwania ciąży, wykazano w nich częstość 17,7% zakażeń u nieródek oraz 31% seropozytywności w zaawansowanej ciąży [5, 6, 7].

Istotnym problemem pediatrycznym powstającym w wyniku zakażenia HPV jest brodawczakowatość krtani. W duńskim badaniu wykazano częstość występowania tej choroby w ilości 7 na 1000 przypadków udokumentowanych kłykciny kończystych u ciężarnej, co było wartością 135,3 razy większą w porównaniu do noworodków ciężarnych bez dodatniego wywiadu w tym kierunku [8].

DNA HPV jest wykrywany w płynie owodniowym, co wskazywałoby na możliwość zakażenia wstępującego, jak również w monocytach krwi obwodowej matek i krwi pępowinowej, sugerując drogę krwiopochodną [9].

Opisywano różne częstości transmisji HPV, choć według doniesień wskaźniki te są niskie [10]. W badaniu obejmującym 574 kobiety, 47,1% było zidentyfikowanych jako HPV DNA pozytywne (głównie w okresie III trymestru) w wieku <24 lat oraz 24,4% w wieku >24 lat, jednakże 1,6% noworodków było HPV pozytywnych [9, 11]. Natomiast brak zgodności pomiędzy genotypami matek i dzieci może sugerować możliwość infekcji matczynej nabytej w ciąży w okresach pomiędzy wykonywanymi badaniami lub w przypadku zakażenia dziecka po porodzie [11].

Ponadto zakażenie u matki nie musi być jednoznacznie przyczyną wertykalnego zakażenia, opisywano bowiem obecność HPV DNA u dzieci wykorzystywanych seksualnie [12].

Warto ponadto podkreślić, że im starsze jest dziecko, tym ryzyko zakażenia wertykalnego jako przyczyny infekcji jest mniejsze. U dzieci ze stwierdzonymi kłykcinkami przed 12 miesiącem życia są one najprawdopodobniej wynikiem zakażenia przy porodzie, natomiast pojawienie się objawów klinicznych po 3 roku życia wyklucza raczej infekcję wertykalną [10].

Nie wykazano, aby cięcie cesarskie zmniejszało ryzyko transmisji HPV [8, 11]. Cięcie cesarskie raczej nie powinno stanowić rozwiązania ciąży z wyboru, w celu zapobieżenia transmisji HPV na płód, a jedynie może być wskazane u kobiet, u których kłykciny kończyste stanowią przeszkodę porodową lub uszkodzenie dróg rodnych, osłabionych procesem chorobowym mogłoby zakończyć się krwotokiem [13].

Dostępne metody leczenia kłykciny w okresie ciąży polegają najczęściej na zastosowaniu krioterapii w okresie do kilku tygodni przed rozwiązaniem [14]. Inne dopuszczalne metody leczenia to stosowanie kwasu trójchlorooctowego, chirurgiczne lub laserowe usunięcie zmian.

Rozmus-Warcholińska W, et al.

Obserwuje się szeroki zakres odpowiedzi na leczenie u pacjentek, możliwe jest również samoistne cofanie się kłykcin u około 20% chorych [15, 16].

Pacjentkom zaleca się wizytę kontrolną po około 3 miesiącach od zakończonego leczenia celem powtórnej oceny, gdyż w tym okresie czasu pojawia się najczęściej wznów [13].

W diagnostyce zmian HPV-zależnych, celem potwierdzenia obecności genomu wirusa stosuje się metodę PCR oraz hybrydizację, która jednak charakteryzuje się mniejszą specyficznością niż PCR, a także jest bardziej skomplikowana i czasochłonna [13].

Praca była prezentowana na XXIX Kongresie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w Poznaniu, wrzesień 2006.

Piśmiennictwo

1. Koutsky L. Epidemiology of genital papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997, 102, 3-8.
2. Bovicelli A, Bristow R, Montz F. HPV testing: where are we now? *Anticancer Res.* 2000, 20, 4673-4680.
3. Chang Y, Lin C, Tseng C, [et al.]. Prevalence of genital human papillomavirus infections in patients at a sexually transmitted disease clinic. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992, 11, 454-457.
4. Kędzia W, Drews K, Spaczyński M. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego w perinatologii. W: Zakażenia perinatalne. Pod red. Słomko Z, Drews K. Poznań: *Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej.* 2001, Tom I, 539-543.
5. Morrison E. Natural history of cervical infection with human papillomaviruses. *Clin Infect Dis.* 1994, 18, 172-174.
6. Veress G, Veress G, Csiky-Meszaros T, [et al.]. Follow-up of human papillomavirus (HPV) DNA and local anti-HPV antibodies in cytologically normal pregnant women. *Med Microbiol Immunol.* 1996, 185, 139-144.
7. Fife K, Rogers R, Zwickl B. Symptomatic and asymptomatic cervical infections with human papillomavirus during pregnancy. *J Infect Dis.* 1987, 156, 904-911.
8. Silverberg M, Thorsen P, Lindeberg H, [et al.]. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol.* 2003, 101, 645-652.
9. Mandelbrot L. Vertical transmission of viral infections. *Curr Opin Gynecol.* 1998, 10, 123-128.
10. Bennett R, Powell K. Human papillomaviruses: associations between laryngeal papillomas and genital warts. *Pediatr Infect Dis J.* 1987, 6, 229-232.
11. Smith E, Ritchie J, Yankowitz J, [et al.]. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission. *Sex Transm Dis.* 2004, 31, 57-62.
12. Kahn J, Rosenthal S, Succop P, [et al.]. Mediators of the association between age of first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection. *Pediatrics.* 2002, 109, E5.
13. Guidelines for the Medical Management of Genital HPV and or Genital Warts in Australia and New Zealand 4th Edition-2004. Professional Advisory Board (PAB) of the Australia and New Zealand HPV Project. 2004 *Viral Transmitted Infection Education Foundation.*
14. Beutner K, Willey D, Douglas J, [et al.]. Genital warts and their treatment. *Clin Infect Dis.* 1999, 28, suppl 1, 37-56.
15. Wilson J. Treatment of genital warts – what's the evidence? *Int J. STD AIDS.* 2002, 13, 216-220.
16. Coleman N, Birley H, Reuton A, [et al.]. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol.* 1994, 102, 768-774.
17. Kędzia W, Schmidt M, Poreba E [et al.]. Diagnosis of papilloma viruses in cervical cancer in 414 women from Wielkopolska region by the immunohistochemical assessment. *Ginekol Pol.* 2005, 76, 548-554.
18. Biernat I, Szczudrawa A, Tomaszczyk J, [et al.]. HPV infection in pregnant women. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 1066-1069.

S Y M P O Z J U M

Postępowanie przed- i pooperacyjne

w ginekologii i położnictwie

7-8 grudnia 2007

Lublin

Organizatorzy Sympozjum

**Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego
Stowarzyszenie Na Rzecz Promocji Zdrowia Kobiet
im. Prof. St. Liebarta
III Katedra i Klinika Ginekologii A.M. w Lublinie**

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego Sympozjum
prof. zw. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

Tematyka Sympozjum

- Okołooperacyjna profilaktyka antybiotykowa w ginekologii i położnictwie
- Rehabilitacja po operacjach ginekologicznych
- Postępy w leczeniu bólu pooperacyjnego w ginekologii i położnictwie
- Zapobieganie zrostom po operacjach ginekologicznych
- Systemowa i lokalna estrogenoterapia okołooperacyjna u pacjentek pomenopauzalnych
- Farmakoterapia po operacyjnym leczeniu endometriozy
- Przygotowanie przedoperacyjne pacjentek z obciążeniami internistycznymi (cukrzyca, nadciśnienie, zab. funkcji tarczycy)
- Kryteria złośliwości zmian w miednicy mniejszej – markery biochemiczne, ultrasonografia
- Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych operacji ginekologiczno-położniczych
- Postępowanie okołooperacyjne w uroginekologii
- Varia

Sekretariat Sympozjum:

III Katedra i Klinika Ginekologii A.M. w Lublinie
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8

tel.: **(48-81) 724 4848**

Formularz uczestnictwa w Sympozjum wraz z ofertą hotelową
Dostępny na stronie

www.3gin.am.lublin.pl

Materiały Sympozjum:

Zarejestrowani uczestnicy Sympozjum otrzymają punkty edukacyjne oraz monografię „Postępowanie przed- i pooperacyjne w ginekologii i położnictwie” pod redakcją prof. T.Paszkowskiego