

VERUCILE GENITALE ȘI VULVOVAGINITA CANDIDOZICĂ ÎN TIMPUL SARCINII – ACTUALITĂȚI ȘI POSIBILITĂȚI TERAPEUTICE

Condylomata acuminata and Candida vulvovaginitis during pregnancy – current facts and therapeutic possibilities

Asist. Univ. Dr. Ana Maria Alexandra Stănescu¹, Șef Lucr. Dr. Ioana Veronica Grăjdeanu¹,
Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela Iancu¹, Asist. Univ. Dr. Constantin Ștefani¹, Asist. Univ. Dr. Bogdan Șerban¹,
Conf. Dr. Ovidiu Gabriel Bratu^{1,2}, Șef Lucr. Dr. Bogdan Socea^{1,3},
Conf. Habil. Dr. Camelia Cristina Diaconu^{1,4}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, România

²Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila“, București

³Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon“, București, România

⁴Spitalul Clinic de Urgență, București, România

REZUMAT

Condylomata acuminata în timpul sarcinii reprezintă hiperplazia genitală, perineală și perianală, ca urmare a infectării cu papilomavirus uman în timpul sarcinii. Vulvovaginita candidozică este o vaginită simptomatică (inflamația vaginului și/ sau a vulvei) cauzată de infecția cu *Candida*, 10% dintre femei putând avea forma asimptomatică. Aceste afecțiuni prezintă unele particularități și probleme terapeutice în cazul gravidei.

Cuvinte cheie: *Condylomata acuminata*, vulvovaginita candidozică, sarcină

ABSTRACT

Condylomata acuminata during pregnancy represents genital, perineal and perianal hyperplasia as a result of infection with human papillomavirus during pregnancy. *Candida* vulvovaginitis is a symptomatic vaginitis (inflammation of the vagina and / or vulva) caused by *Candida* infection, with 10% of women being asymptomatic. These diseases present some particularities and therapeutical problems during pregnancy.

Keywords: *Condylomata acuminata*, *Candida vulvovaginitis*, pregnancy

INTRODUCERE

Afecțiunile infecțioase în timpul sarcinii reprezintă o provocare atât pentru medici, cât și pentru paciente. Unele infecții pot avea repercusiuni atât asupra mamei, cât și asupra fătului, putând provoca malformații congenitale. Abordarea poate fi dificilă din punctul de vedere al tratamentului, din cauza riscurilor la care sunt expuse atât mama, cât și fătul. În aceste cazuri, se evidențiază lipsa studiilor controlate în timpul sarcinii, fiind dificil de administrat tratament doar pe baza studiilor efectuate pe animale și a experienței clinice.

Infecția cu HPV este cea mai răspândită boală venerică din lume. Mai mult de 200 de tipuri de HPV au fost identificate și grupate ca având risc crescut sau scăzut oncogenic, dintre acestea peste 40 de tipuri de HPV pot fi transmise sexual (1). Verucile genitale se pot manifesta ca papule moi sau plăci pe organele genitale externe, pe tegumentul perianal, perineu, putând implica și canalul anal, cervixul, vulva și uretra, având o rată mare de recurență (2).

Candida albicans este un microorganism oportunist care colonizează mucoasa vaginală estrogenizată (3). O mare parte a femeilor vor dezvolta

Autor de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Ioana Veronica Grăjdeanu, Intrarea Pinului nr. 34, bl. 6, ap. 10, sector 6, cod poștal 060564, București, România
E-mail: alexandrazotta@yahoo.com

simptome vulvo-vaginale de candidoză cel puțin o dată în viață, iar la 1 din 10 femei va apare recurent (mai mult de 3 episoade simptomatice pe an) (3). Recurența afectează calitatea vieții prin impactul fizic, social, psihic, dar și economic asupra pacienților (4).

De multe ori dificil de tratat și rezistente la tratament, aceste infecții creează reale probleme în ceea ce privește tratamentul lor la femeile gravide. Acest review este menit să identifice posibilitățile terapeutice actuale (inclusiv în cazurile care nu răspund la tratamentul de primă intenție) la gravide.

Condylomata acuminata (veruci genitale)

Verucile genitale sunt manifestări comune genitale ale infecției cu papilomavirus uman (HPV) (5). În verucile genitale au fost izolate mai multe tipuri ale infecției cu papilomavirus uman, cum ar fi: HPV 2, 6, 11, 40, 42, 43, 54; dintre toate acestea, cel mai des asociate sunt HPV6 și HPV11 (6). În Europa, prevalența infecției cu HPV este în creștere, ca și incidența verucilor genitale. În Anglia și Australia, o dată cu creșterea ratei de vaccinare, s-a raportat scăderea cazurilor de veruci genitale la femeile tinere (7,8). Verucile genitale pot reprezenta o povară din punct de vedere economic, în SUA în 2004 s-au cheltuit peste 220 milioane dolari din cauza acestei afecțiuni, iar în Spania peste 64 milioane de dolari (9,10).

Verucile genitale au efect negativ asupra calității vieții, sunt refractare la tratament, se pot regenera spontan sau pot rămâne în remisie un timp îndelungat (11). De obicei sunt asimptomatice, mai puțin verucile vulgare, ce pot crea disconfort, prurit, sângerări, obstrucții ale canalului de naștere și infecții neonatale care pot conduce la apariția de papilomatoze recidivante juvenile (12). Vaccinarea cu vaccinul HPV cvadivalent și nonavalent, care oferă protecție împotriva HPV 6 și 11, poate reduce incidența verucilor genitale (13).

Condylomata acuminata în timpul sarcinii se referă la hiperplazia genitală, perineală și perianală, ca urmare a infectării cu papilomavirus uman în timpul sarcinii (14). În special între săptămânile 12 și 14 de gestație, verucile genitale pot să crească mai rapid și să ajungă la o dimensiune foarte mare în comparație cu femeile care nu sunt gravide, HPV fiind produs activ din cauza modificării estrogenului și mediului umed local (15,16).

Aceste modificări specifice în timpul sarcinii se datorează scăderii imunității mediate celular și creșterii vascularității tractului genital, fiind asociate o activare și o viremie crescută a agentului cau-

zal. Verucile care apar în timpul sarcinii se găsesc, în general, la nivelul orificiului vaginal, cervix și pe perețele vaginal, fiind dificil de tratat din cauza riscului de ulcerare și de infecție (17). De asemenea, un alt impediment în tratament este reprezentat de restricția administrării anumitor medicamente la gravidă.

În unele cazuri, verucile genitale pot ajunge la dimensiuni mari, încât pot duce la obstrucția sau disfuncția canalului de naștere, fiind recomandată operația cezariană pentru a evita hemoragia (16). Până în prezent, nu există date clare care să demonstreze că o femeie însărcinată infectată cu *Condylomata acuminata* poate transmite HPV către făt prin sânge; cu toate acestea, majoritatea fetușilor afectați sunt direct infectați cu HPV prin canalul de naștere, iar acești sugari sunt susceptibili de a suferi de papilom laringian (18). HPV se poate transmite de la mamă la copil în timpul nașterii, putând să apară leziuni neonatale anogenitale, orale sau conjunctivale (19). Operația cezariană trebuie luată în considerare în cazul obstrucției canalului de naștere, în cazul ruperii precoce a membranelor sau atunci când se presupune o încărcare virală mare. Studiile epidemiologice nu au putut demonstra o protecție a fătului pentru papilomatoza laringiană juvenilă în cazul operației cezariene (20).

Metodele de tratament preferate în timpul sarcinii sunt reprezentate de terapiile chirurgicale, care cuprind: electrocauterizarea, excizie tangențială cu o pereche de foarfece fine sau un scalpel, crioterapie (considerată terapie de primă linie) și chirurgie laser cu CO₂. În ceea ce privește metodele nonchirurgicale, deși mai puțin eficace, se poate aplica pe zone mici acid tricloroacetic (21).

În ceea ce privește terapiile topice care nu se pot utiliza la gravidă, avem: podofilotoxină – un compus activ din rășina podofillum (categoria X), un medicament antimitotic, toxic pentru mamă, dar și teratogen (malformații ale urechii, inimii și extremităților) (22,23,24). Alte terapii topice, cum ar fi cremă imiquimod 5% (de 3 ori pe săptămână pentru maximum 16 săptămâni), sunt absorbite sistemic în cantități mici; un studiu *in vitro* a sugerat că acesta nu modifică funcția placentară normală (studiile pe gravide sunt limitate, însă nu au fost prezentate rezultate negative ale sarcinii), cu toate acestea, trebuie evitat în timpul sarcinii (24,25). Sinecatecine unguent 10% (de 3 ori pe zi timp de maxim 16 săptămâni) nu are cunoscută siguranța administrării în timpul sarcinii și de aceea nu trebuie utilizat (22,26).

Candida vulvovaginitis

Candida vulvovaginitis apare mai frecvent în cazul terapiei cu antibiotice sau cu corticosteroizi, utilizarea contraceptivelor orale, diabetului, obezității, infecției cu HIV și la femeile însărcinate (27). În ceea ce privește perioada sarcinii, până la 50% dintre gravide sunt afectate, sarcina fiind unul dintre factorii predispozanți (27). Mecanismul se datorează valorii pH-ului mai scăzută la nivel vaginal, conținutului crescut de glicogen, dar și suprimarea bacteriilor rezidente care au rol de protecție; toate acestea determină creșterea fungilor (21).

Cele mai multe cazuri de *Candida vulvovaginitis*, 85-90%, sunt datorate *Candida albicans*, însă, în ultimul timp, apar tot mai frecvent și *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* și *Candida parapsilosis* (27,28). În timpul sarcinii, simptomatologia candidozei este mai severă în al III-lea trimestru de sarcină, în timp ce la începutul sarcinii simptomatologia poate lipsi. Prematuritatea și greutatea mică la naștere se asociază cu colonizarea vaginală asimptomatică recurentă cu *Candida* la începutul sarcinii (29,30).

Se poate transmite în timpul nașterii în momentul trecerii prin canalul de naștere infectat, *Candida albicans* găsindu-se la 50% dintre nou-născuții ce provin din mame infectate (31,32). Nou-născuții au de obicei afectare cutanată și mucoasă, putându-se complica la cei imunosupresați și în cazul greutății mici la naștere; în schimb, candidoza congenitală se prezintă cu leziuni cutanate generalizate, pneumonie și chiar sepsis la scurt timp după naștere (33,34).

TABELUL 1. Influențele candidozei în funcție de trimestrul sarcinii (la 1.066 de paciente) (35)

Parametri	Trimestrul I (Medie ±DS, %)	Trimestrul II (Medie ±DS, %)
Naștere prematură	10%	18%
Vârsta gestațională la naștere	38,9 ± 2,3 (săptămâni)	37,8 ± 3,9 (săptămâni)
Scor Apgar la 1 minut	8,7 ± 1,0	8,4 ± 1,6
Scor Apgar la 10 minute	9,8 ± 1,1	9,6 ± 1,6
Greutate la naștere	3.234 ± 600 (grame)	2.989 ± 810 (grame)

Din perspectiva tratamentului vulvovaginitei cu *Candida* în timpul sarcinii, agenții antifungici to-

pici au o rată de vindecare de 80-90% în cazul infecției cu *Candida albicans*, mai ales în cazul tratamentului efectuat timp de 1-2 săptămâni (recurențele fiind mai frecvente în timpul sarcinii) (27,36).

Se poate spune că, din cauza utilizării îndelungate în practica medicală, clotrimazolul (1% cremă, 100 mg sau 200 mg supozitoare) are o absorbție vaginală și cutanată minimă fără a produce defecte congenitale; mai nou, se consideră că poate împiedica nașterea prematură în cazul candidozei asimptomatice (37). Nistatin (cremă, comprimate vaginale 100.000 unități) nu prezintă o experiență îndelungată în ceea ce privește utilizarea în timpul sarcinii și nu există dovezi în ceea ce privește toxicitatea fetală (38,39).

În cazurile speciale în care există rezistență la antifungice, se poate administra amfotericină B (administrare vaginală). Fluconazolul (administrat oral 150 mg/zi timp de 7-14 zile) nu prezintă risc de malformații congenitale, naștere prematură, avort spontan sau greutate mică la naștere; cu toate acestea, ar trebui utilizat doar în cazul infecțiilor primare severe (40). O problemă ar putea fi reprezentată în cazul administrării dozelor mari de fluconazol (400-800 mg/zi), fiind cazuri în literatura de specialitate care au raportat defecte congenitale în urma administrării dozelor mari (41).

Itraconazolul oral (200-400 mg o dată sau 200 mg/zi timp de 2-7 zile) reprezintă o altă alternativă, cu condiția administrării de scurtă durată; dovezile de teratogenitate lipsesc în cazul său (42).

CONCLUZII

Atât verucile genitale, cât și vulvovaginita candidozică reprezintă o problemă, mai ales atunci când apar la gravidă. Pe de-o parte, dacă nu sunt tratate, fătul (nou-născutul) este expus, pe de altă parte, tratamentul ridică și el problema afectării fătului. Decizia medicului asupra tratamentului este luată, cel mai probabil, în urma experienței și a altor cazuri clinice raportate. Lipsesc studiile clinice elocvente cu privire la tratamentul verucilor genitale și al vulvovaginitei candidozice în timpul sarcinii.

BIBLIOGRAFIE

- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17.
- Florin HJ, Snoeck R, Van Cleynenbreugel B et al. Treatment of intraurethral *Condylomata acuminata* with surgery and cidofovir instillations in two immunocompromised patients and review of the literature. *Antiviral Research*. 2018;158:238-243.
- Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):15-21.

4. Aballéa S, Guelfucci F, Wagner J et al. Subjective health status and health-related quality of life among women with recurrent vulvovaginal candidosis (RVVC) in Europe and the USA. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:169.
5. Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect.* 2004;80(4):255–63.
6. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol.* 2015;25(Suppl 1):2–23.
7. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013;13:39.
8. Smith MA, Liu B, McIntyre P, Menzies R, Dey A, Canfell K. Fall in genital warts diagnoses in the general and indigenous Australian population following implementation of a national human papillomavirus vaccination program: analysis of routinely collected national hospital data. *J Infect Dis.* 2015;211(1):91–9.
9. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Assessing the annual economic burden of preventing and treating anogenital human papillomavirus-related disease in the US: analytic framework and review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(11):1107–22.
10. Castellsague X, Cohet C, Puig-Tintore LM, Acebes LO, Salinas J, San Martin M, Breitschield L, Remy V. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Pub Health.* 2009; 19(1):106–10.
11. Jaynes C, Chung MC, Challenor R. „Shame on you“ – the psychosocial impact of genital warts. *Int J STD AIDS.* 2009;20(8):557–60.
12. Lynde C, Vender R, Bourcier M, Bhatia N. Clinical features of external genital warts. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(Suppl 2):S55–60.
13. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):271–8.
14. Arima Y, Winer RL, Feng Q et al. Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men. *J. Infect. Dis* 2010;202:1181-1184.
15. Peter SA, Ha HD, George WR. Human papillomavirus in women. A three year experience in a country hospital colposcopy clinic. *Pepord Med* 1992;37:167.
16. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64:1-137.
17. Jablonska S. Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genital warts). *Australas. J. Dermatol* 1998;39:S2-S4.
18. Ulla H, Astrid KNI, Anne S et al. Prevalence of HPV types 11, 16 and 18 in cervical swabs. A study of 1362 pregnancy women. *Fur. Obstet. Gynecol. Repord. Biol* 1992;35:191.
19. Mant C, Cason J, Rice P. Non-sexual transmission of cervical cancer-associated papillomaviruses: An update. *Papillomavirus Rep* 2000;11:1-5.
20. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003;101:645-652.
21. Khan F, Mays R, Brooks J. Viral and sexually transmitted disease. G. Kroumpouzou (Ed.), Text Atlas of Obstetric Dermatology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2013;PA:126-140.
22. Tatti S, Stockfleth E, Beutner KR et al. Polyphenon E: A new treatment for external anogenital warts. *Br J Dermatol* 2010;162:176-184.
23. Kirtschig G, Schaefer C. Wart therapeutics. C. Schaefer, P. Peters, R. Miller (Eds.), *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment* (3rd ed.), Academic Press, Waltham, MA (2014), p. 480.
24. Karol MD, Conner CS, Watanabe AS et al. Podophyllum: Suspected teratogenicity from topical application. *Clin Toxicol* 1980;16:283-286.
25. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation* (9th ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2011).
26. Einarson A, Costei A, Kalra S et al. The use of topical 5% imiquimod during pregnancy: A case series. *Reprod Toxicol* 2006;21:1-2.
27. Sobel J. Vulvovaginal candidiasis. K. Holmes, P. Mardy, P. Sparling (Eds.), *Sexually Transmitted Diseases* (4th ed.), MacGraw Hill, New York, NY (2008), pp. 823-838.
28. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17:462.
29. Farr A, Kiss H, Holzer I et al. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:989-996.
30. Stănescu AMA, Grăjdeanu IV, Codreanu IF et al. Dermatological emergencies in neonatology and pediatric practice. *Romanian Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2018;11(2):80-83.
31. Greenberg RG, Benjamin Jr DK. Neonatal candidiasis: Diagnosis, prevention, and treatment. *J Infect* 2014;69(Suppl. 1):S19-S22.
32. Stănescu AMA, Stefani C, Grăjdeanu IV et al. The complex implications of dermatoses specifically associated with pregnancy. *Romanian Journal of Military Medicine* 2019;CXXII(1):85-90.
33. Skoczylas MM, Walat A, Kordek A et al. Congenital candidiasis as a subject of research in medicine and human ecology. *Ann Parasitol* 2014;60:179-189.
34. Stănescu AMA, Grăjdeanu IV, Codreanu IF et al. Pregnancy associated with psoriasis – adverse outcomes and treatment. *Romanian Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2018; 11(2):64-67.
35. Holzer I, Farr A, Kiss H et al. The colonization with *Candida* species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(4):891–895.
36. Grăjdeanu IV, Stănescu AMA, Stefani C et al. Impactul asupra mamei, fătului și nou-născutului în cazul varicelei la gravidă. *Practica Medicală* 2019; 14,1(64):21-25.
37. Roberts CL, Algert CS, Rickard KL et al. Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015;4:31.
38. Czeizel AE, Kazy Z, Puho E. A population-based case-control teratological study of oral nystatin treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2003;35:830-835.
39. Stefani C, Grăjdeanu IV, Serban B et al. Importanța cunoașterii manifestărilor cutanate fiziologice în sarcină pentru managementul corect al afecțiunilor cutanate în sarcină. *Practica Medicală* 2019; 14,1(64):26-29.
40. Alsaad AM, Kaplan YC, Koren G. Exposure to fluconazole and risk of congenital malformations in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2015;52:78-82.
41. Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: An identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:919-923.
42. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E et al. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: A prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf* 2009;32:239-244.