

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di salute della donna e del bambino – SDB
U.O.C. Clinica Ginecologica ed Ostetrica
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

HPV IN GRAVIDANZA

Dott.ssa De Salvo Claudia



CASO CLINICO

Paziente G. I:

- 33 anni
- PARA 0000
- UM 27/08/2014
- Gravidanza insorta spontaneamente
- Ricovero a 23+ 3 sg per perdita di coscienza e rilascio sfinteriale



ANAMNESI

- Pap test dicembre 2014: ASC-H
- Colposcopia 29/01/2015 (22+ 1 sg): importante quadro di deciduosi gravidica su tutto il labbro anteriore della portio. Mosaico irregolare a livello del labbro inferiore che si estende al canale cervicale. Si esegue biopsia ore 6 e ore 12. Zaffo in vagina per copioso sanguinamento.
- Esame istologico:
 - ore 6: frammenti di mucosa cervicale con displasia moderata (CIN 2) con alterazioni citopatiche compatibili con infezione d HPV.
 - Ore 12: condiloma



CONTROLLO COLPOSCOPICO

26/2/2015

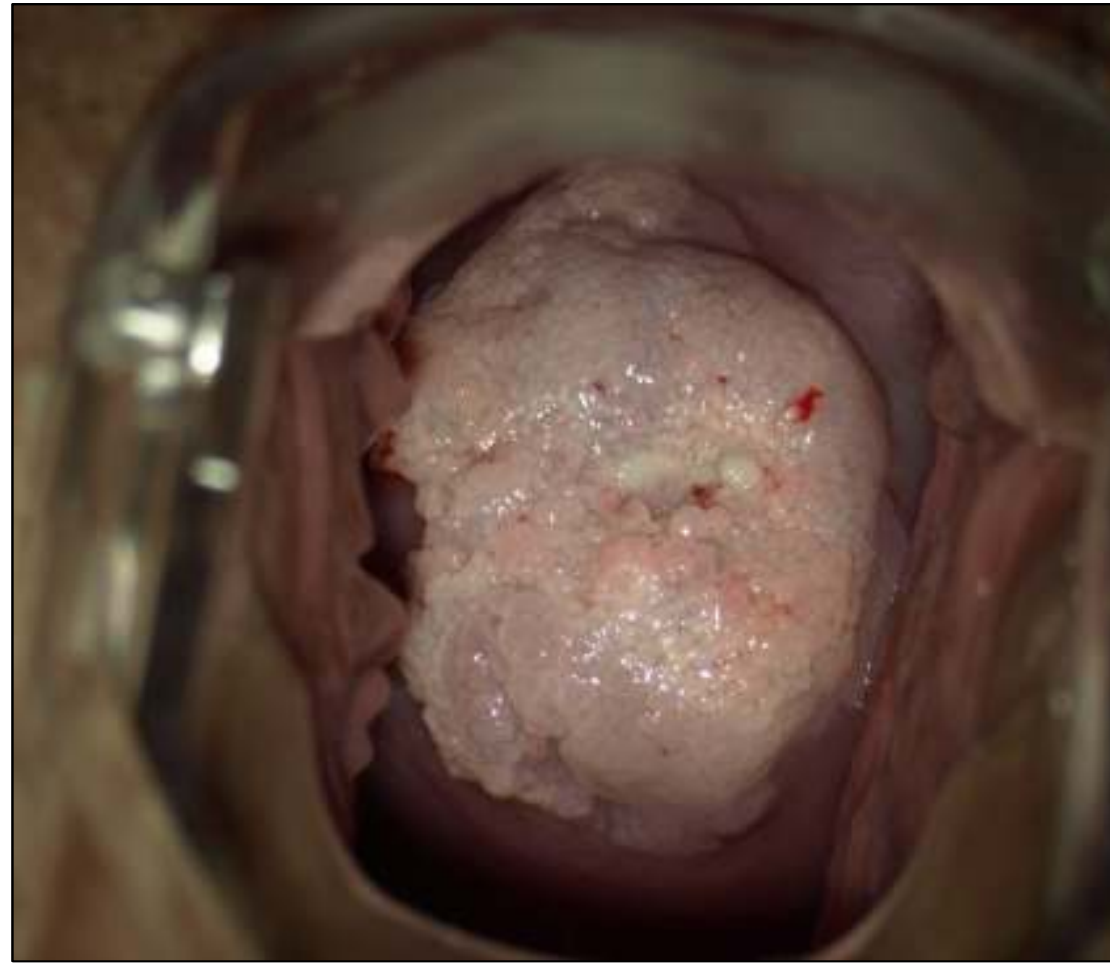
- GSC non visibile, portio completamente ricoperta da zona acetochiara madreperlacea assimilabile a grosso condiloma
- ore 6 mosaico irregolare

In considerazione dello stato gravidico e delle pregresse biopsie eseguite a gennaio si soprassiede alla ripetizione delle stesse.

Rivalutazione a metà aprile con eventuale colloquio informativo in merito alla modalità di espletamento del parto



QUADRI COLPOSCOPICI





QUADRI COLPOSCOPICI





Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino -
U.O.C. Clinica Ginecologica e Ostetrica
Direttore Prof. Giovanni B. Nardelli

QUADRI COLPOSCOPICI



Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia



28/04/2015 (34+6 sg): TRATTAMENTO COMBINATO DI ESCISSIONE E VAPORIZZAZIONE DI CONDILOMA DELLA PORTIO

Intervento complicato da importante sanguinamento (PE totali 600 cc)
Apposizione di punti staccati emostatici sulla portio



ESAME ISTOLOGICO

MATERIALE INVIATO

Cono di portio

DIAGNOSI

Frammenti di mucosa cervicale con displasia lieve e focalmente moderata (CIN 1-2) con interessamento degli sfondati ghiandolari e associate alterazioni citopatiche compatibili con infezione da HPV



29/05/2015 PROM a 39+2 sg

ASSISTENZA A PARTO PILOTATO

- Scivolamento cavità uterina
- RCU
- Trachelorrafia ad ore 9
- Episiorrafia su episiotomia medio-laterale destra
- Perdite ematiche 1000 cc

NASCITA DI NEONATO VIVO E VITALITÀ

- Maschio
- Peso 3730 g
- Lunghezza 53 cm
- Apgar 9-9-10

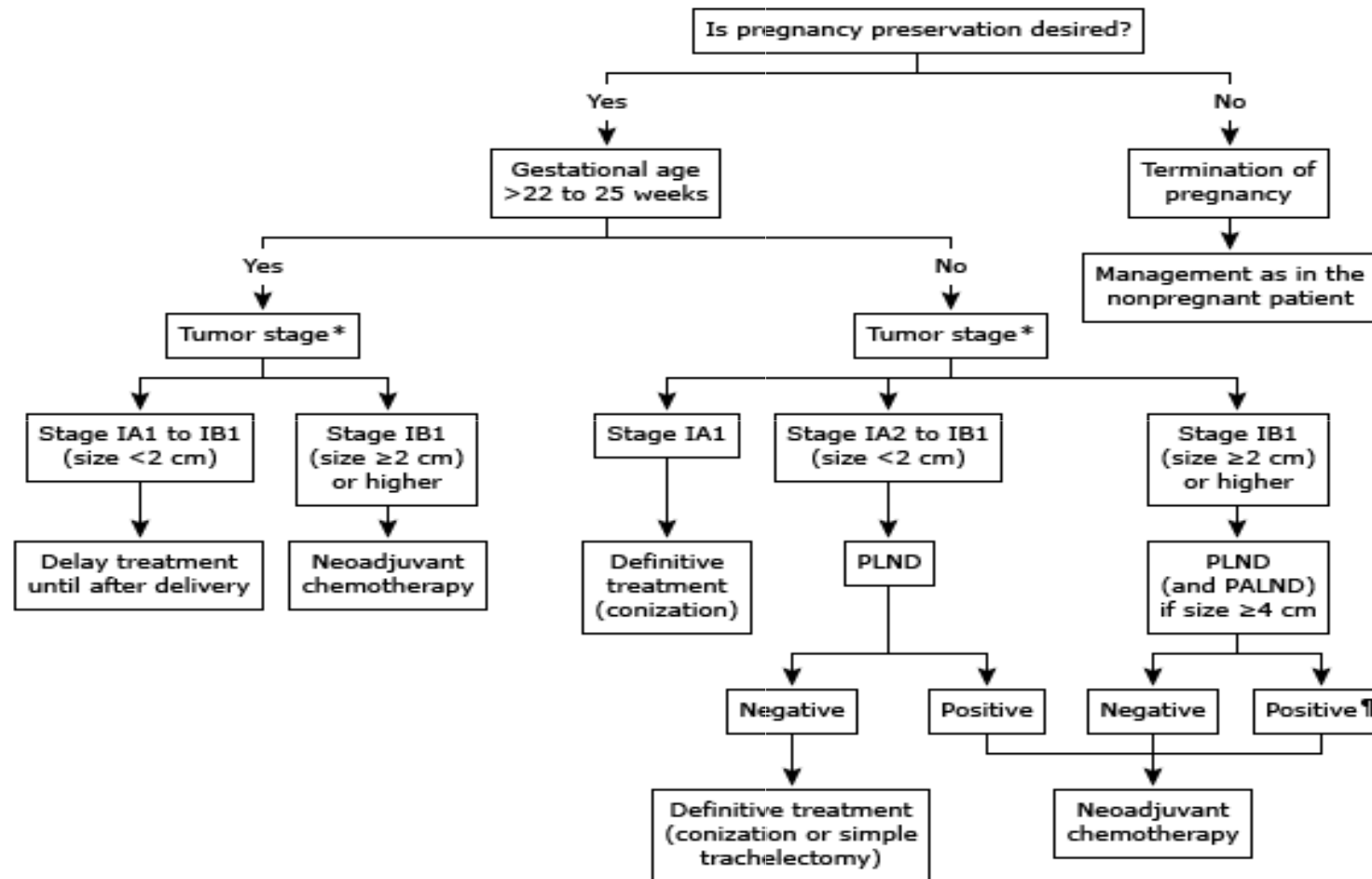


DECORSO PUERPERALE

- 08/06/2015 complicato da deiscenza episiorrafia → risutura e medicazioni
- Attualmente buone condizioni generali.
- Controllo colpocitologico a 6 settimane dal parto
- Neonato in buone condizioni generali.



Approach to invasive cervical cancer diagnosed in pregnancy



* Stage based on International Federation of Gynecologic Oncology (FIGO) system.

¶ Due to the risks associated with disease progression, patients should be offered termination of pregnancy and definitive treatment as an alternative option to neoadjuvant chemotherapy.



AUMENTO PREVALENZA HPV IN GRAVIDANZA

Verosimilmente correlato ad una diminuzione dell'immunità cellulo mediata caratteristica della gravidanza

[Arch Gynecol Obstet](#). 2015 May 20. [Epub ahead of print]

Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil.

[Salcedo MM](#)¹, [Damin AP](#), [Agnes G](#), [Pessini SA](#), [Beitune PE](#), [Alexandre CO](#), [Schmeler KM](#), [da Silveira GP](#).

Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women.

[Schneider A](#), [Hotz M](#), [Gissmann L](#).

Human papillomavirus prevalence in pregnancy.

[Kemp EA](#)¹, [Hakenwerth AM](#), [Laurent SL](#), [Gravitt PE](#), [Stoerker J](#).



MANAGEMENT DELLE LESIONI DA HPV IN GRAVIDANZA

- PAP TEST
- CITOLOGIA CERVICALE ANORMALE (Bethesda 2006)
 - Donne < 20 anni presentano un'alta prevalenza di infezione da HPV e minime alterazioni citologiche (ASC-US o L-SIL).

La risoluzione spontanea di queste alterazioni è del 90%.

Il rischio di cancro invasivo è molto basso.

La colposcopia in gravidanza può essere evitata, ma è necessaria la ripetizione della citologia nel postpartum
 - ASC-US e LSIL in gravide >20 anni devono essere gestite come le pazienti non gravide (HPV test) con l'eccezione che è accettabile la ripetizione della citologia almeno a 6 settimane dal parto



STORIA NATURALE ANDAMENTO L-SIL

Cancer. 2004 Aug 25;102(4):228-32.

Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy.

Kaplan KJ¹, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, Elkas JC.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: In the current study, the authors sought to examine the prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions (SILs) diagnosed during pregnancy.

METHODS: A retrospective review of all women who gave birth at Walter Reed Army Medical Center (Washington, DC) or the National Naval Medical Center (Bethesda, MD) between 1986 and 1997 was performed. One hundred fifty-seven patients with SILs who underwent antepartum and postpartum evaluation were identified from a total of 6248 records of birth at these two institutions. Patient demographics and cervical cytology and histology were reviewed.

RESULTS: One-hundred twenty-nine patients were diagnosed with low-grade squamous intraepithelial lesions (LSILs) antepartum. Of these patients, 49 (38%) had a previous history of abnormal cervical cytology (30 LSILs and 19 high-grade squamous intraepithelial lesions [HSILs]). Twenty-eight patients were diagnosed with HSIL antepartum. Of these patients, 24 (86%) had a history of abnormal cervical cytology. Sixty-two percent of patients with antepartum LSILs had disease regression postpartum, 32% had persistent LSILs postpartum, and 6% experienced progression of an LSIL to an HSIL. All cases of HSIL that were diagnosed antepartum persisted on postpartum cytologic examination. Three patients were found to have microinvasive squamous cell carcinoma after postpartum conization. Five years of follow-up data were available for 98 patients (60%), 78 of whom had antepartum LSILs and 20 of whom had antepartum HSILs. Sixty percent of patients with antepartum LSILs detected on Pap smear developed recurrent LSILs within 5 years, and all 20 patients with antepartum HSILs developed recurrent HSILs within 5 years.

CONCLUSIONS: Most cases of LSIL regressed or remained stable during pregnancy. All cases of HSIL diagnosed antepartum persisted in the postpartum period, and 11% of patients with antepartum HSILs were found to have invasive carcinoma postpartum. High rates of recurrence for both LSIL and HSIL were noted 2-5 years after the diagnosis of SIL in the antepartum.



TABLE 2
Antepartum and Postpartum Papanicolaou Tests

Characteristic	Previous history of SILs (%)	No history of SILs (%)
Total no. with antepartum LSILs	30	99
Regression of LSIL to normal	13 (43)	67 (52)
Persistence of LSIL ^a	14 (47)	27 (27)
Progression of LSIL to HSIL	3 (10)	5 (5)
Total no. with antepartum HSILs	24	4
Regression of HSIL	0	0
Persistence of HSIL	21 (88)	4 (100)
Progression of HSIL to microinvasive disease	3 (12)	0

SIL: squamous intraepithelial lesion; LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion.

^a $P < 0.05$.



MANAGEMENT DELLE LESIONI DA HPV IN GRAVIDANZA

- **La colposcopia è raccomandata per tutte le pazienti**
 - con cellule squamose atipiche in cui non possono essere escluse lesioni di alto grado (ASC-H)
 - con lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (H-SIL)
 - con cellule ghiandolari atipiche (AGC)

- **Colposcopia:**
 - Biopsia di tutte le lesioni sospette per CIN 2-3 o carcinoma.
 - Se la colposcopia non evidenzia CIN 2-3 o carcinoma , deve essere eseguita valutazione colpocitologica postpartum, non prima di 6 settimane dopo l'espletamento dello stesso



MANAGEMENT DELLE LESIONI DA HPV IN GRAVIDANZA

- **BIOPSIE CERVICALI:** possono essere eseguite in gravidanza senza un significativo aumento del rischio di sanguinamento, che risulta essere dello 0,6%, sovrapponibile a quello che si verifica nella paziente non gravida (*)
- **SE COLPOSCOPIA NON SODDISFACENTE** nelle prime settimane di gravidanza: può essere ripetuta a distanza di 6-12 settimane dato che la zona di trasformazione può essere “migrata” a livello dell’esocervice, permettendo un esame soddisfacente attorno alle 20 sg

* Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynec* 1982; 59 (6): 735-746.



LIMITI DELLA COLPOSCOPIA IN GRAVIDANZA

- La valutazione colposcopica in gravidanza può trovare difficoltà nel distinguere le alterazioni correlate alla gravidanza stessa e quelle correlate alla trasformazione neoplastica.
- L'aumentata vascolarizzazione della portio gravidica può incrementare la reazione dell'epitelio metaplastico immaturo all'acido acetico, che può simulare lesioni displastiche.
- Lesioni neoplastiche in gravidanza iniziale possono essere erroneamente scambiate per fisiologica eversione della giunzione squamo-colonnare nella decidualizzazione.



DECIDUALIZZAZIONE DELLA PORTIO IN GRAVIDANZA





CONIZZAZIONE IN GRAVIDANZA

**Non vi sono indicazioni ad eseguire
una conizzazione in gravidanza**



POSSIBILI COMPLICANZE DA MANIPOLAZIONI CHIRURGICHE

- Emorragia: 5 -15 %
- Aborto
- Rottura prematura (pretermine) delle membrane
- Parto/travaglio pretermine
- Infezioni

La MEF è rara, sono stati riportati alcuni casi settimane dopo la procedura ma è stata attribuita a chorioamnionite



MORBIDITA' NEONATALE

L'HPV può manifestarsi nei bambini a livello delle mucose come malattia congiuntivale o laringea.

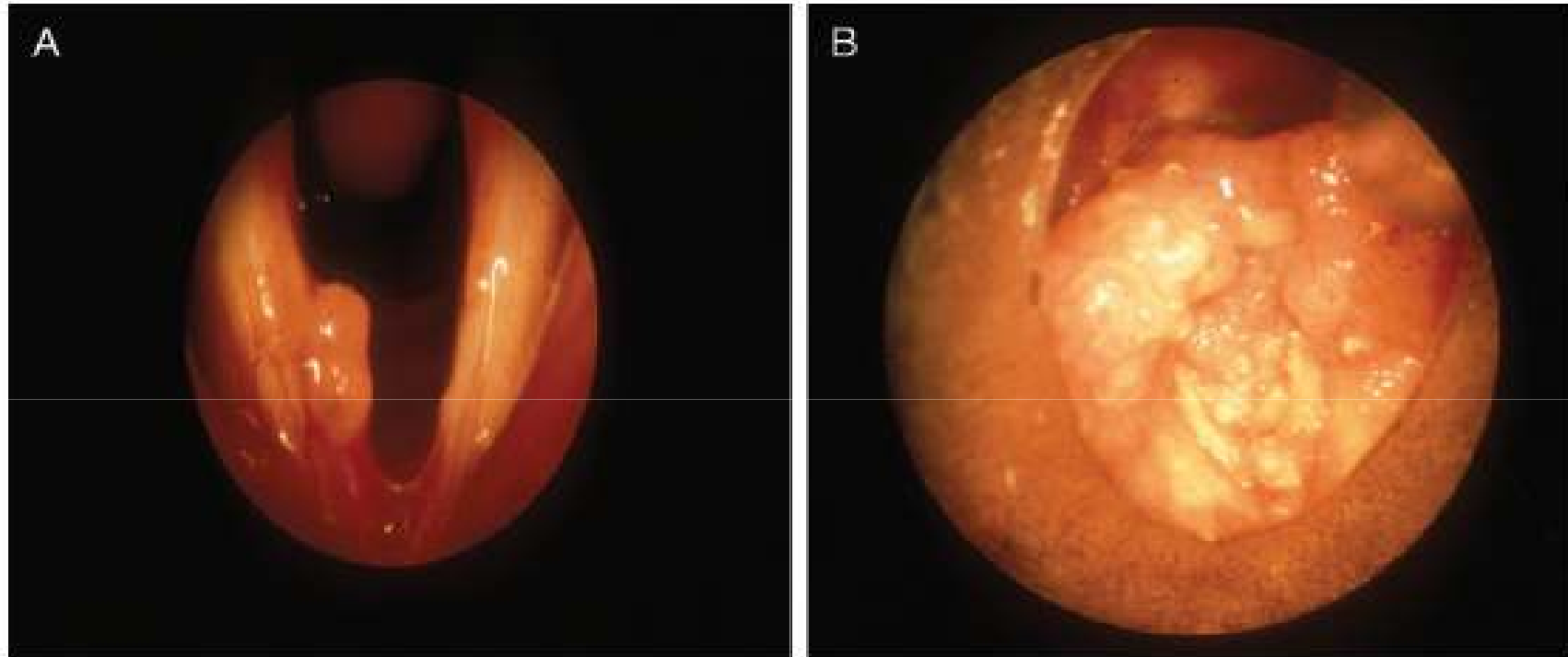
Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis (JORRP)

- 4.3/100,000 nati
- Patologia rara causata da infezione da HPV (6-11)
- Colpisce più frequentemente primi nati
- Reservoir: tratto genitale, infezione subclinica o condilomi genitali
- Massima incidenza 2-5 anni (raramente nei primi 6 mesi) fino a 14 anni



MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA JORRP

- Incidenza degli USA 820 casi/anno
- Papillomatosi diffusa a livello delle vie aeree a rapida crescita
- Blocco respiratorio, estensione della malattia a trachea e polmoni, rischio di trasformazione maligna
- Necessità di ripetuti interventi chirurgici per mantenere la pervietà delle vie aeree (100/10 anni)
- Non esistono, al momento, terapie mediche
- Il Papillomavirus non dà viremia



A: papilloma sulla corda vocale
B: papilloma ostruente il tratto respiratorio



MODALITA' DI TRASMISSIONE

- Sessuale (diretto e indiretto)
- HPV sembra essere trasmesso dalla madre al neonato attraverso il contatto con il tratto genitale infetto
- Taglio cesareo non dà protezione completa contro la JORRP
- Evidenza di trasmissione in periodo perinatale

-Ault KA. *Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006; 2006(Suppl):40470. [PubMed: 16967912] S

-yrjänen S, Puranen M. *Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. Crit Rev Oral Biol Med.* 2002; 11:259. [PubMed: 12002819]

-Syrjänen S. *Current concepts on human papillomavirus infections in children. APMIS.* 2010; 118:494. [PubMed: 20553530]

-Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leão E, et al. *Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. Gynecol Oncol.* 1994; 54:152. [PubMed:8063239]



MECCANISMI DI TRASMISSIONE

1. TRASMISSIONE PRENATALE
2. TRASMISSIONE PERINATALE
3. TRASMISSIONE POSTNATALE



MECCANISMI DI TRASMISSIONE

1. TRASMISSIONE PRENATALE

- L'infezione potrebbe verificarsi nel momento della fecondazione dell'ovocita (rilevamento di HPV DNA a livello di spermatozoi, liquido seminale, endometrio e ovaie)
- Presenza di HPV DNA nel liquido amniotico, placenta e cordone ombelicale (correlato con lesioni intraepiteliali cervicali, da prelievi citologici si evidenzia alta carica virale)
- Si ipotizza un meccanismo di infezione ascendente



MECCANISMI DI TRASMISSIONE

2. TRASMISSIONE PERINATALE

- Maggiore riscontro di HPV DNA in neonati nati da parto vaginale (51,4 %), rispetto a quelli nati da taglio cesareo (27,3%)
- Aumento incidenza JORRP dopo parto protratto (> 10 ore)
- Basso potenziale di trasmissione virale a carico della mucosa orofaringea in neonati da madri senza alterazioni colpocitologiche di tipo oncologico o storia di condilomatosi genitale.
- Trasmissione attraverso fomiti, saliva, cute, promiscuità,

Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virology*. 2009; 6:83. [PubMed: 19545396]

Gajewska M, Wielgos M, Kaminski P, et al. The occurrence of genital types of human papillomavirus in normal pregnancy and in pregnant renal transplant recipients. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006; 27:529. [PubMed: 16891989]



MECCANISMI DI TRASMISSIONE

3. TRASMISSIONE POST-NATALE

- Contaminazione da “caregivers”
- Pannolini
- Bagni, piscine, biancheria



CONDILOMATOSI IN GRAVIDANZA E JORRP

Studio danese raccoglie in un arco di 20 anni 1 206 213 nascite (*)

- 3033 (0,25%) nati da madri con condilomi in gravidanza
 - 57 casi di JORRP registrati durante un follow up di 5 anni

La presenza di condilomi durante la gravidanza era predittiva di JORRP conferendo un rischio >200 maggiore (6.9 casi su 1000 donne) rispetto ai bambini nati da madre senza storia di condilomatosi in gravidanza (0.03 casi su 1000 donne)

(*) Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101:645-52.



Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis.

Silverberg MJ¹, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV.

+ Author information

Abstract

OBJECTIVE: To assess the risk of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis conferred by a maternal history of genital warts in pregnancy, and to identify additional cofactors such as the method of delivery (cesarean versus vaginal) and procedures or complications during pregnancy.

METHODS: A retrospective cohort design was used to evaluate maternal and infant characteristics associated with respiratory papillomatosis among Danish births between 1974 and 1993. Using data from Danish registries, we identified 3033 births with a maternal history of genital warts during pregnancy. Fifty-seven respiratory papillomatosis cases were identified by review of medical records from ear, nose, and throat departments.

RESULTS: Seven of every 1000 births with a maternal history of genital warts resulted in disease in the offspring, corresponding to a 231.4 (95% confidence interval 135.3, 395.9) times higher risk of disease relative to births without a maternal history of genital warts. In women with genital warts, delivery times of more than 10 hours were associated with a two-fold greater risk of disease. Cesarean delivery was not found to be protective against respiratory papillomatosis, and no other procedures or complications during pregnancy were observed to increase the risk of respiratory papillomatosis.

CONCLUSION: A maternal history of genital warts in pregnancy is the strongest risk factor for respiratory papillomatosis in the child. Future studies should examine the efficacy of genital wart treatment for the prevention of disease.



A Case for Immunization of Human Papillomavirus (HPV) 6/11-Infected Pregnant Women With the Quadrivalent HPV Vaccine to Prevent Juvenile-Onset Laryngeal Papilloma

Keerti V. Shah

Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland

Table 1. Condyloma in Pregnancy and Association With Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis^a

Pregnant Women	No.	JORRP Cases, No.	JORRP Cases/1000	Relative Risk (95% CI)
With genital warts	3033	21	6.9	231 (135–396)
Without genital warts	1 203 180	36	0.03	1



RUOLO DELLA VACCINAZIONE

GARDASIL, ricombinante adsorbito 1 dose (0,5 ml) contiene circa:

- Proteina^{2,3} L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano¹ 20 microgrammi
- Proteina^{2,3} L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano¹ 40 microgrammi
- Proteina^{2,3} L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano¹ 40 microgrammi
- Proteina^{2,3} L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano¹ 20 microgrammi

¹ Papillomavirus Umano = HPV.

² proteina L1 sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia da DNA ricombinante.

³ adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 milligrammi di Al).



RUOLO DELLA VACCINAZIONE

Non contiene virus vivente e non c'è il rischio che possa infettare inavvertitamente il feto.

Non è stato testato nello specifico in gravidanza, ma in 1796 donne che inavvertitamente sono rimaste gravide nella fase 3 del trial clinico, non sono stati registrati outcome negativi attribuibili al vaccino

Uso in gravidanza non è controindicato

Possibile riduzione del rischio di JORPP in bambini le cui madri siano state sottoposte in maniera profilattica ad immunizzazione con vaccino. (Dati non ancora disponibili)

•Shah KV, Unger ER, Derkay CS, Sternberg M. Recurrent respiratory papillomatosis: bright prospects for vaccine-based prevention. *Papillomavirus Rep* 2005; 16:333-8.

•Carter JJ, Wipf GC, Hagensee ME, et al. Use of human papillomavirus type 6 capsids to detect antibodies in people with genital warts. *J Infect Dis* 1995; 172:11-8.

•Brown DR, Garland SM, Ferris DG, et al. The humoral response to Gardasil over four years as defined by total IgG and competitive Luminex immunoassay. *Hum Vaccin* 2011; 7:230-8.

•Matys K, Mallary S, Bautista O, et al. Mother-infant transfer of anti-human papillomavirus (HPV) antibodies following vaccination with the quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) virus-like particle vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19:881-5.



USO GARDASIL IN GRAVIDANZA

- Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in stato di gravidanza. Durante il programma di sviluppo clinico, 3.819 donne (di cui 1.894 avevano ricevuto il vaccino e 1.925 il placebo) hanno presentato almeno una gravidanza. Non sono state riportate differenze significative nella tipologia di anomalie o nella proporzione di gravidanze con esito negativo nelle donne che avevano ricevuto Gardasil ed in quelle che avevano ricevuto il placebo. Questi dati su donne in stato di gravidanza (più di 1.000 casi interessati) indicano assenza di malformazioni o di tossicità feto/neonatale. (*)
- I dati sulla somministrazione di Gardasil durante la gravidanza non hanno fornito alcuna segnalazione relativamente alla sicurezza di impiego. Tuttavia, tali dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di Gardasil durante la gravidanza. La vaccinazione deve, pertanto, essere rimandata sino al completamento della gravidanza. (*)

* Documento completo scheda tecnica del farmaco disponibile online su <http://www.ema.europa.eu>

VACCINAZIONE IN GRAVIDANZA

In donne con gravidanza insorta in corso di ciclo di vaccinazione va rimandata la somministrazione della dose a dopo l'espletamento del parto, pur non esistendo evidenze relativi alla nocività fetale

In donne in cerca di gravidanza, che abbiano concluso il ciclo di vaccinazione, è consigliabile un'attesa di 3/6 mesi per la programmazione della gravidanza



MODALITA' ESPLETAMENTO DEL PARTO

Attualmente non vi è un chiaro consenso sul grado di protezione che il taglio cesareo offre contro la trasmissione materno-fetale dell'HPV

Questa mancanza di accordo si basa essenzialmente su 3 considerazioni:

1. Il rischio di trasmissione è comunque basso
2. Non assicura completa protezione dato che la trasmissione è stata riscontrata anche dopo taglio cesareo elettivo
3. Il rischio di morbidità dopo TC è maggiore dei potenziali benefici



TAGLIO CESAREO vs PARTO VAGINALE

- Non ci sono studi che hanno esaminato gli effetti del trattamento prenatale dei condilomi sulla trasmissione verticale
- L'eradicazione delle lesioni non corrisponde all'eradicazione del virus
- Attualmente non ci sono dati definitivi, alcuni suggeriscono che il TC protegga il neonato dalle infezioni, altri ne limitano queste conclusioni
- L'infezione neonatale è stata descritta dopo TC elettivi a membrane integre
- Studi retrospettivi di coorte non hanno evidenziato beneficio protettivo del taglio cesareo sul tasso d'incidenza dell'infezione neonatale



CESAREO vs PARTO VAGINALE

Alla luce di questi dati, della potenziale morbilità del taglio cesareo, e in considerazione dell'evidenza che questo non conferisce protezione assoluta dalla trasmissione dell'HPV, **NON E' RACCOMANDATA** la sua esecuzione in donne con condilomatosi ano-genitale con la **SOLA** indicazione di prevenire la trasmissione verticale.

Non vi sono controindicazioni all'espletamento del parto per via vaginale

Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Workowski KA, Bolan GA
HPV-associated lesions in pregnancy and their clinical implications. Ferenczy A
Human papillomavirus genital tract infections during pregnancy. Patsner B, Baker DA, Orr JW Jr