

Ιογενής Λοίμωξη και Πρόωρος Τοκετός

Δ. Ζαχαράκης, Ν. Θωμάκος, Ν. Σκαμπαρδώνης, Α. Αντσακλής

Α Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

Αλληλογραφία: Δημήτριος Ζαχαράκης, Επαμεινώνδα 19, Καλλιθέα, ΤΚ 17664

Τηλ. 210 9402603, 6976403626

E-mail: dimzac@hotmail.com

Περίληψη

Πρόωρος τοκετός χαρακτηρίζεται ο τοκετός εκείνος που λαμβάνει χώρα μετά τη συμπλήρωση της 24ης και πριν την 37η εβδομάδα κύησης και είναι σήμερα υπεύθυνος για το 75% της περιγεννητικής θνησιμότητας και άνω του 50% της νεογνικής νοσηρότητας. Τα τελευταία χρόνια αναδύεται πολύ συχνά η ιογενής λοίμωξη ως μία πιθανή αιτία και καλείται να καλύψει ένα μεγάλο μέρος του φάσματος των πρόωρων τοκετών που χαρακτηρίζονται ως «αγνώστου αιτιολογίας».

Η κλινική ιογενής λοίμωξη της μητέρας δεν είναι σπάνια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και όταν αυτό συμβαίνει, το έμβryo βρίσκεται σε κίνδυνο λοίμωξης, κυρίως μέσω διαπλακουντιακής μετάδοσης. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία παρουσιάζονται διάφορες έρευνες στις οποίες έχουν ενοχοποιηθεί κυρίως οι ιοί του απλού έρπητα (HSV 1 και 2), ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο παρβοϊός B19 και ο ιός της ηπατίτιδας E (HEV) για πρόκληση πρόωρου τοκετού.

Πολύ λίγα είναι γνωστά για τον τρόπο με τον οποίο οι ιοί διαπερνούν την πλακουντιακή μεμβράνη. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η ιογενής λοίμωξη των κυττάρων της συγκυτιοτροφοβλάστης μπορεί να τροποποιήσει τις ιδιότητες του πλακουντιακού φραγμού, προκαλώντας νέκρωση και αλλοιώσεις στη δομή της πλακουντιακής λάχνης. Μάλιστα, ανάλογα με την ηλικία κύησης και το βαθμό σχηματισμού του πλακούντα οι συνέπειες της ιογενούς λοίμωξης είναι διαφορετικές και περιλαμβάνουν εκτός της πρόκλησης του πρόωρου τοκετού, φαινόμενα αυτόματων αποβολών, ενδομητρίου θανάτου, προεκλαμψίας και ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης (IUGR).

Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να συγκεντρώσει τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα που βασίζονται στις αρχές του «Evidence Based Medicine» και που αναδεικνύουν το ρόλο της ιογενούς λοίμωξης στην πρόκληση του πρόωρου τοκετού.

Λέξεις κλειδιά: πρόωρος τοκετός, ιογενής λοίμωξη, ιοί του απλού έρπητα, κυτταρομεγαλοϊός, ιός της ηπατίτιδας E

Εισαγωγή

Πρόωρος τοκετός χαρακτηρίζεται ο τοκετός εκείνος που λαμβάνει χώρα μετά τη συμπλήρωση της 24ης και πριν την 37η εβδομάδα κύησης και αποτελεί σήμερα ένα απ' τα σημαντικότερα προβλήματα που καλείται ν' αντιμετωπίσει η σύγχρονη μαιευτική.¹

Η περιγεννητική νοσηρότητα, ως οντότητα, δεν είναι ο μόνος λόγος που συνετέλεσε, ώστε ο πρόωρος τοκετός να γίνει σήμερα πεδίο πολλαπλών ερευνών. Το τεράστιο κόστος νοσηλείας των πρόωρων νεογνών, τα οποία χρειάζονται παρακολούθηση σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα δεν αφήνει αδιάφορο τόσο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό όσο και την εκάστοτε διοικούσα πολιτεία.

Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2003 στη Γερμανία το κόστος νοσηλείας ανέρχεται σε: α) Για πρόωρους τοκετούς <32 εβδομάδων, 300 εκ.€, β) Για πρόωρους τοκετούς >32 εβδομάδων, 400εκ.€, γ) Για τοκολυτική θεραπεία, 112 εκ.€. Αν στο προαναφερθέν κόστος συμπεριλάβει κανείς και τα έξοδα για κοινωνική και νοσοκομειακή περίθαλψη των μετέπειτα παιδιών και εφήβων με ειδικές ανάγκες, αναδεικνύεται το πραγματικό μέγεθος του προβλήματος.²

Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να συγκεντρώσει τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα που βασίζονται στις αρχές του «Evidence Based Medicine» και που αναδεικνύουν το ρόλο της ιογενούς λοίμωξης στην πρόκληση του πρόωρου τοκετού. Ο ρόλος των ιών στις διάφορες παθολογικές καταστάσεις της κύησης (ενδομήτριος θάνατος, προεκλαμψία, πρόωρη ρήξη υμένων) αποκτά όλο και περισσότερο ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, χωρίς όμως να έχει αποσαφηνιστεί ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός. Μέσα από αυτή την ανασκόπηση παρουσιάζονται ορισμένες έρευνες και μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα και προβάλλονται τα αποτελέσματά τους, έτσι ώστε ν' αναδειχθεί η συσχέτιση μεταξύ ιογενούς λοίμωξης και πρόωρου τοκετού.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Η συχνότητα του πρόωρου τοκετού ποικίλει από το 6% έως το 15% του συνόλου των τοκετών, ανάλογα με γεωγραφικούς και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, μιας και τόσο το βιοτικό όσο και το μορφωτικό επίπεδο της εγκύου, φαίνεται να έχουν άμεση συσχέτιση με τη συχνότητα εμφάνισής του.³ Ο πρόωρος τοκετός είναι υπεύθυνος για το 75%

της περιγεννητικής θνησιμότητας και άνω του 50% της νεογνικής νοσηρότητας με συχνότερα προβλήματα τη νευροαναπτυξιακή υστέρηση, τη βρογχοπνευμονική δυσπλασία, τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα και την αμφιβληστροειδοπάθεια.³

Το ποσοστό της νεογνικής θνησιμότητας παρουσιάζεται αρκετά αυξημένο για τοκετούς πριν τη συμπλήρωση της 34ης εβδομάδας κύησης, όπως και σε νεογνά πολύ μικρού βάρους γέννησης (<1000gr.), ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες κύησης η πιθανότητα νεογνικού θανάτου είναι ελάχιστα μεγαλύτερη από αυτή που απαντάται σε τελειόμηνες κύσεις.^{2,3}

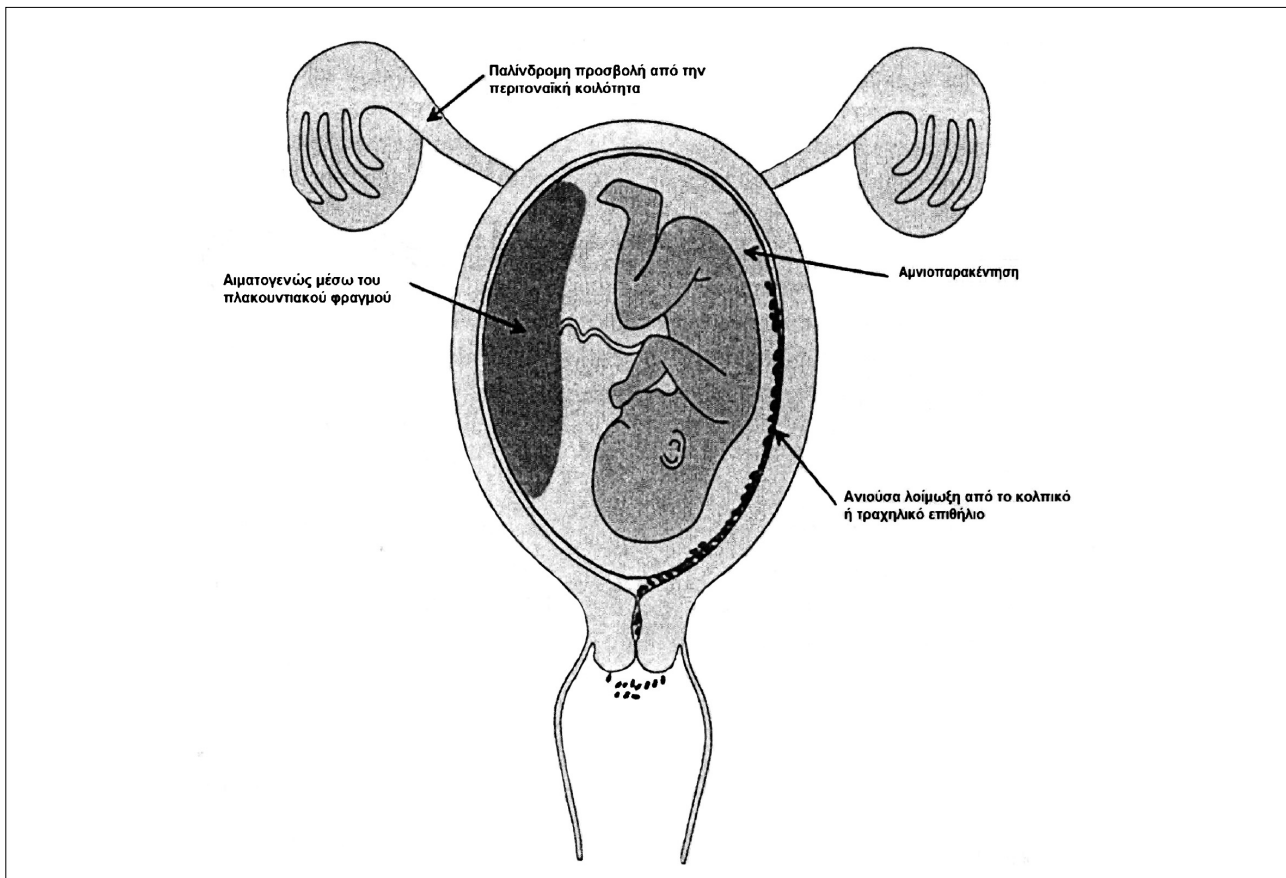
Αξίζει στο σημείο αυτό ν' αναφερθεί ότι περισσότεροι απ' το 30% των πρόωρων τοκετών έχουν ιατρογενή αιτιολογία (π.χ. προκλητοί τοκετοί σε περιπτώσεις αποκόλλησης πλακούντα, χοριοαμνιονιτιδας, σοβαρής προεκλαμψίας, IUGR) καθώς πολλές φορές ο κίνδυνος που εγκυμονεί η συνέχιση μιας επιπλεγμένης παθολογικής κύησης είναι μεγαλύτερος απ' τους κινδύνους που συνοδεύουν τη νεογνική προωρότητα.^{2,3}

Αιτιολογία

Η αιτιολογία του πρόωρου τοκετού δεν είναι πάντα εύκολα ανιχνεύσιμη, καθώς σε πολλές περιπτώσεις δεν μπορεί καν να στοιχειοθετηθεί μια βάσιμη υπόθεση. Οι επιβαρυντικοί παράγοντες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε αυτούς που αφορούν: α)τη μητέρα, β)το έμβρυο και γ)τον πλακούντα με τους εμβρυϊκούς υμένες.

Όσον αφορά τους παράγοντες που αφορούν τη μητέρα οι πιο σημαντικές είναι διάφορες συστηματικές παθολογίες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η προεκλαμψία-εκλαμψία, ο υπερθυρεοειδισμός, διάφορες μικροβιακές λοιμώξεις, βακτηριακής και ιογενούς αιτιολογίας, το κάπνισμα, η χρήση αλκοόλ και ναρκωτικών ουσιών, η κατάθλιψη, όπως και αρκετές συγγενείς ή επίκτητες ανωμαλίες της μήτρας (υποπλασία μήτρας, ανεπάρκεια έσω τραχηλικού στομίου, δίκερως μήτρα, διθάλαμη μήτρα, κωνοειδής εκτομή τραχήλου κ.α.).^{3,4}

Από τις αιτίες που αφορούν το έμβρυο, η πολύδυμος κύηση και οι ανατομικές ανωμαλίες απαντώνται συχνότερα, ενώ όσον αφορά τον πλακούντα και τους εμβρυϊκούς υμένες, το υδράμνιο, η πρόωρη ρήξη υμένων (PPROM-Preterm Prelabor Rupture Of Membranes), ο προδρομικός πλακούντας και η αποκόλληση πλακούντα είναι αυτές που περισσότερο μας απασχολούν στην καθημερινή άσκηση της μαιευτικής.



Εικόνα 1: Τρόποι μετάδοσης της ιογενούς λοίμωξης (Clinical Perinatology 32-2005)

Απ' όλους τους αιτιολογικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν, τον πλέον σημαντικό ρόλο στην πρόκληση του πρόωρου τοκετού έχει η τοπική ή συστηματική μικροβιακή λοίμωξη. Αν και η βακτηριακή λοίμωξη ενοχοποιείται σαφώς συχνότερα για την πρόκληση του πρόωρου τοκετού, τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες έρευνες πραγματοποιούνται πάνω στο ρόλο που διαδραματίζει η ιογενής λοίμωξη.⁵

Τρόποι μετάδοσης της λοίμωξης

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους οι παθογόνοι μικροοργανισμοί μπορούν να προσβάλλουν το χόριο, τους υμένες, το αμνιακό υγρό ή ακόμη και το ίδιο το έμβρυο:^{1,3,5} (Εικόνα 1)

- Ανιούσα λοίμωξη από μικροοργανισμούς που έχουν προσβάλλει το κολπικό ή τραχηλικό επιθήλιο.^{1,3,5}
- Παλίνδρομη προσβολή από την περιτοναϊκή κοιλότητα.^{1,3,5}

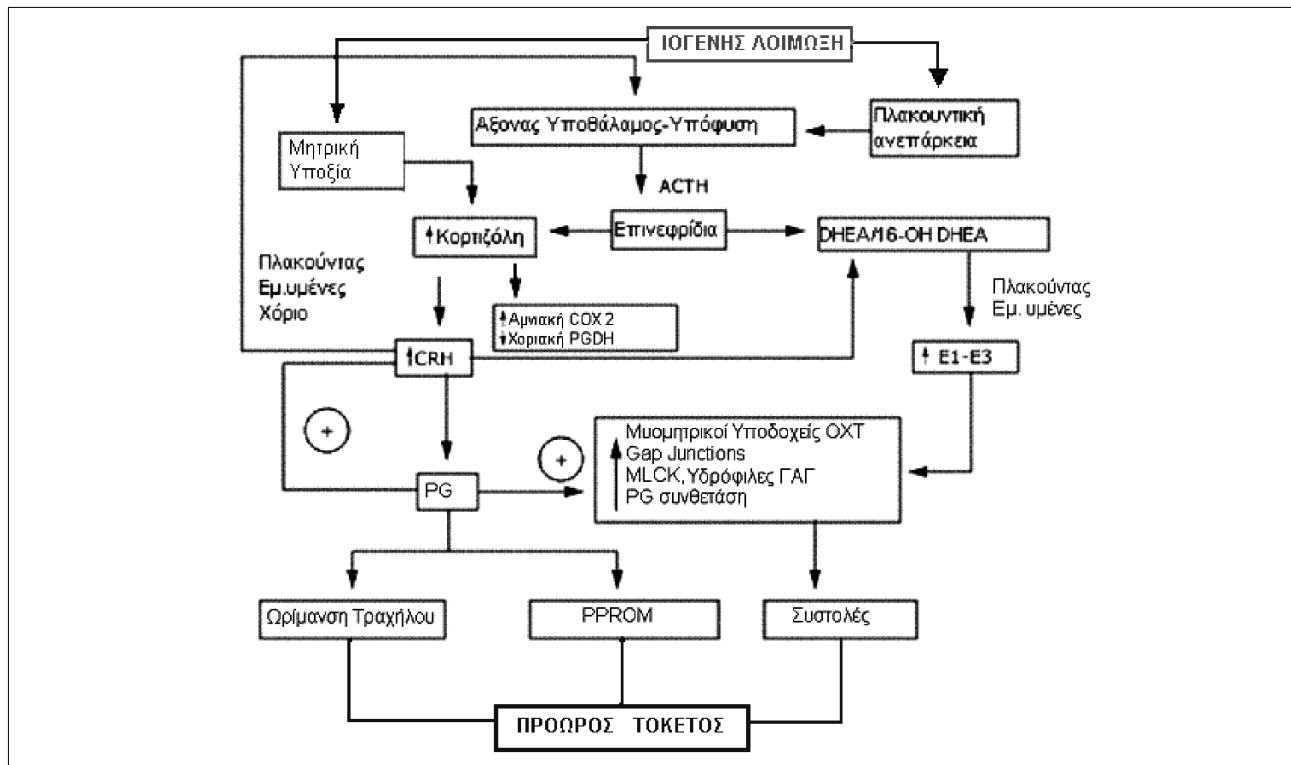
- Ιατρογενώς, όπως η απευθείας είσοδος μικροοργανισμών κατά την αμνιοπαρακέντηση ή κατά τη διάρκεια άλλων επεμβατικών ιατρικών πράξεων όπως η λήψη εμβρυϊκού αίματος ή χοριακών λαχνών.^{3,5}

- Αιματογενώς, μέσω του πλακουντιακού φραγμού.^{1,3,5}

Ο τελευταίος αυτός τρόπος αντιπροσωπεύει την κύρια οδό μετάδοσης μιας ιογενούς λοίμωξης από τη μητέρα στο έμβρυο και στους ιστούς που το περιβάλλουν.

Σχέση μητρικής ιογενούς λοίμωξης και πρόωρου τοκετού

Για πολλά χρόνια η ιογενής λοίμωξη δεν αποτέλεσε πεδίο έρευνας όσον αφορά την αιτιολογία του πρόωρου τοκετού. Η εξέλιξη όμως της εμβρυομητρικής ιατρικής και η ευρεία πλέον χρήση της αμνιοπαρακέντησης άλλαξε κάπως τα δεδομένα,



Σχήμα 1: ACTH: Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη, DHEA: Διηδροεπιανδροστερόνη, E1 - E3: Οιστρονή-οιστριόλη, CRH: Κορτικοτροπίνη, Cox-2: Κυκλοοξυγενάση 2, PG: Προσταγλανδίνες, MLCK: Κιναση ελαφριάς αλύσου μιοσίνης, PPRM: Προ του τέρατος πρόωρη ρήξη υμένων, PGDH: Ύδροξυ-προσταγλανδινική-αφυδρογονάση, ΓΑΓ: Γλυκοζαμινογλυκάνες

μιας και πολύ συχνά γενετικό υλικό ιών ανευρίσκεται στο αμνιακό υγρό γυναικών που επιλέγουν να υποβληθούν σε αμνιοπαρακέντηση στα πλαίσια του προγεννητικού έλεγχου.

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, ιικό γονιδίωμα ανιχνεύεται στο αμνιακό υγρό του 15% των ασυμπτωματικών γυναικών με χαμηλού κινδύνου εγκυμοσύνη και στο 41% των γυναικών με εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου για ιογενή λοίμωξη. Το πιο συχνό DNA ιού που απομονώθηκε, σε χαμηλού ή σε υψηλού κινδύνου εγκυμοσύνη ανήκε σε αδενοϊό, σε κυτταρομεγαλοϊό (CMV) ή σε εντεροϊό.

Ο Burguete διενήργησε μια πολυκεντρική μελέτη για τον προσδιορισμό του επιπολασμού των παρβοϊών και κυρίως του παρβοϊού B19 (Parvovirus B19) σε δείγματα αμνιακού υγρού β' τριμήνου, με τη χρήση PCR τεχνικής και χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA του παρβοϊού B19. Η επικράτηση για το αμνιακό υγρό με θετική PCR για παρουσία του B19 ήταν 27% (64 από τις 238 εγκυμονούσες που ελέγχθηκαν). Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι αυτές οι εγκυμονούσες είχαν υψηλό-

τερη συχνότητα εμφάνισης πρόωρου τοκετού και πρόωρης ρήξης υμένων (PROM).⁶

Σε μία άλλη μελέτη των Reddy και συνεργατών, για το Υπουργείο Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ ανίχνευσης ενός ιικού γονιδιώματος στο αμνιακό υγρό και αρνητικής έκβασης της κύησης. Σε αυτή την έρευνα ελέγχθηκαν 147 κύσεις με PCR για ανίχνευση CMV, Parvovirus B19, αδενοϊού, εντεροϊού, ιού του απλού έρπητα (HSV 1 και 2), ιού Epstein-Barr, και αναπνευστικού συγκυτιακού ιού. Από αυτές, στις 138 δεν βρέθηκε καμία χρωμοσωμική ανωμαλία και μεταξύ αυτών, 25 (18%) είχαν αμνιακό υγρό με PCR θετική για παρουσία ενός από τους προαναφερθέντες ιούς. Αυτές οι κύσεις παρουσίασαν μεγαλύτερη συχνότητα πρόωρου τοκετού, αυξημένα ποσοστά πρόωρης ρήξης υμένων (PROM), νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (SGA), μη ανοσολογικό ύδρωπα, όπως και αυξημένα ποσοστά ενδομητρίου θανάτου.⁷

Σε μια πιο πρόσφατη και μεγαλύτερη έρευνα που πραγματοποιήθηκε απ' το Αυστραλιανό Συμβούλιο

Εθνικής Υγείας και Ιατρικής Έρευνας σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο της Αδελαΐδας, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από ιό της οικογένειας του Έρπητα (HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, VZV, HHV-6, HHV-7, HHV-8) στο νεογνό και πρόωρου τοκετού. Στην ίδια έρευνα αναδείχθηκε και σχέση ανάμεσα στην ιογενή λοίμωξη και την εμφάνιση προεκλαμψίας, στοιχείο που ενδυναμώνει το ρόλο της λοίμωξης στην παθογένεση του πρόωρου τοκετού.⁸

Αξίζει επίσης να αναφερθεί, ότι σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποίησαν ο Gomez και συνεργάτες βρέθηκε ότι ο ιός HPV ανιχνεύθηκε πολύ συχνότερα στους πλακούντες της ομάδας ελέγχου γυναικών με αυτόματο πρόωρο τοκετό, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου γυναικών με τελειόμηνη κύηση και γυναικών με ιατρογενή πρόωρο τοκετό λόγω προεκλαμψίας.⁹

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει να γίνει για τη συσχέτιση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Ε (HEV) και πρόωρου τοκετού και αυτό γιατί ο HEV είναι ένας από τους σημαντικότερους αιτιολογικούς παράγοντες της οξείας ηπατίτιδας σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες, όπως και γιατί παρουσιάζει ποσοστό θνησιμότητας 20-30% μεταξύ των εγκύων γυναικών που έχουν προσβληθεί, κυρίως στο τρίτο τρίμηνο. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με στοιχεία ερευνών, βρέθηκε πως υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ οξείας ηπατίτιδας Ε και πρόωρου τοκετού (56% Yuel και συνεργάτες).¹¹

Σε μια άλλη έρευνα οι Kumar και συνεργάτες αναφέρουν ποσοστό 51,7% πρόωρου τοκετού σε περίπτωση εγκύων με οξεία ιογενή ηπατίτιδα. Συγκεκριμένα, εξέτασαν 71 εγκύους ασθενείς με διάγνωση οξείας ιογενούς ηπατίτιδας και ανίχνευσαν ηπατίτιδα Ε (HEV) σε 21/71 (ποσοστό 38%). Από τις 71 οι 58 παρακολούθηθηκαν μέχρι το τέλος της κύησης, και οι 30/58 (ποσοστό 51,7%) είχαν πρόωρο τοκετό.¹⁰

Όσον αφορά στη σχέση μεταξύ HIV λοίμωξης, αντιρετροϊκής αγωγής και πρόωρου τοκετού, οι Kourtis και συνεργάτες σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αντιρετροϊκή θεραπεία κατά την κύηση δεν έχει άμεση συσχέτιση με τον πρόωρο τοκετό, αν και αναφέρονται ότι η μεγάλη διάρκεια της θεραπείας, όπως και σχήματα που περιλαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης (PIs) ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό.¹² Αντιθέτως, στην έρευνα των Townsend και συνεργατών ανευρίσκεται μια στατιστικά σημαντική αύξηση (1,5 φορές) του κινδύνου για πρόωρο τοκετό μεταξύ γυναικών που έπαιρναν υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή αγωγή

(HAART), με ή χωρίς αναστολέα πρωτεάσης (PI), σε σύγκριση με γυναίκες που έπαιρναν μονοθεραπεία ή αγωγή με διπλό σχήμα.¹⁶ Παρόμοια συμπεράσματα αναφέρονται και στη μελέτη των Schulte και συνεργατών, στην οποία ανευρίσκεται αύξηση του ποσοστού των πρόωρων τοκετών (OR 1,21) μεταξύ γυναικών που έπαιρναν υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή αγωγή (HAART) με αναστολέα πρωτεάσης (PI), σε σύγκριση με γυναίκες που έπαιρναν διπλό σχήμα θεραπείας.¹⁷

Όπως είναι φανερό, υφίσταται ένας σημαντικός βαθμός ετερογένειας όσον αφορά στ' αποτελέσματα των διαφόρων μελετών και αυτό γιατί υπάρχει ένα βασικό πρόβλημα στη σύγκριση μεταξύ κύσεων που έχουν εκτεθεί ή όχι σε αντιρετροϊκή αγωγή. Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των διαγεννησμένων με HIV λοίμωξη γυναικών λαμβάνει σήμερα αντιρετροϊκή αγωγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο πρόωρος τοκετός είναι συχνά η αιτία μη λήψης αγωγής. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε αδυναμία ταυτοποίησης της πραγματικής σχέσης μεταξύ HIV λοίμωξης, αντιρετροϊκής αγωγής και πρόωρου τοκετού.¹²

Ο πλακουντικός φραγμός και οι παράγοντες που τον επηρεάζουν

Η κλινική ιογενής λοίμωξη της μητέρας δεν είναι σπάνια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και όταν αυτό συμβαίνει, είτε ως πρωτοπαθής λοίμωξη είτε ως επαναδραστηριοποίηση του ιού με αιμιμία, το έμβρυο βρίσκεται σε κίνδυνο λοίμωξης μέσω πλακουντιακής μετάδοσης. Επίσης, η υποκλινική ιογενής λοίμωξη της μητέρας είναι πολύ συχνή, καθώς υπάρχουν ενδείξεις παρουσίας νουκλεϊκού οξέος των ιών στο 40% των υγιών νεογνών.⁸

Ο πλακούντας λειτουργεί ως ένα πιθανό εμπόδιο για τη μετάδοση του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της φάσης της αιμιμίας. Ο φραγμός του πλακούντα μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός σε πρώιμα στάδια της κύησης, όπως και όταν ο πλακούντας έχει υποστεί βλάβη, για παράδειγμα από έμφρακτα που προκαλούνται από μικροαγγειοπάθειες ή αποκόλληση του πλακούντα.⁸

Πολύ λίγα είναι γνωστά για τον τρόπο με τον οποίο οι ιοί διαπερνούν την πλακουντιακή μεμβράνη. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η ιογενής λοίμωξη (με κυριότερο εκπρόσωπο την HPV λοίμωξη) των κυττάρων της συγκυτιοτροφοβλάστης είναι δυνατόν να τροποποιήσει τις ιδιότητες του πλακουντιακού φραγμού, προκαλώντας νέκρωση και αλλοιόνο-

ντας τη δομή της πλακουντιακής λάχνης.⁹ Μάλιστα, ανάλογα με την ηλικία κύησης και το βαθμό ανάπτυξης του πλακούντα οι συνέπειες της ιογενούς λοίμωξης είναι διαφορετικές και περιλαμβάνουν εκτός της πρόκλησης του πρόωρου τοκετού, φαινόμενα αυτόματων αποβολών, ενδομητρίου θανάτου, προεκλαμψίας και ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης (IUGR). Είναι χαρακτηριστικό επίσης, ότι τα φαινόμενα πλακουντιακής δυσλειτουργίας και οι συνέπειές της μπορούν να προκληθούν και από στελέχη ιών με χαμηλή ή και καθόλου παθογένεια για την επίτοκο.¹³

Παθογενετικός μηχανισμός

Μετά την εγκατάσταση της πλακουντιακής ανεπάρκειας και τη διόδο του ιού στο έμβρυο ακολουθεί ενεργοποίηση του υποθάλαμο-υποφύσιο-επινεφριδικού άξονα, ο οποίος διεγείρει με τη σειρά του την παραγωγή ανδρογόνων και κορτιζόλης από τα εμβρυϊκά επινεφρίδια. Τα ανδρογόνα μετατρέπονται σε οιστρογόνα στο επίπεδο του πλακούντα και των εμβρυϊκών υμένων, ενώ ταυτόχρονα η κορτιζόλη προκαλεί αύξηση του πλακουντιακού εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (corticotropin-releasing-hormone CRH) και μείωση της δράσης της χοριακής προσταγλανδινικής αφυδρογονάσης με συνολική αύξηση των προσταγλανδινών. Τόσο τα οιστρογόνα όσο και οι προσταγλανδίνες προκαλούν αύξηση των υποδοχέων της ωκυτοκίνης στο μυομήτριο και αύξηση των gap συνάψεων (χασμοδεσμών), οι οποίες ως χαμηλής αντίστασης αγωγοί, είναι αναγκαίες για να επιτρέψουν τη συντονισμένη μητρική σύσπαση στον τοκετό. Επίσης τα οιστρογόνα ενεργοποιούν το ένζυμο φωσφοδιεστεράση που απενεργοποιεί το κυκλικό AMP προκαλώντας κατ' αυτόν τον τρόπο αύξηση των ελεύθερων ιόντων Ca^{+2} στον ενδοκυττάριο χώρο, ενεργοποίηση της κινάσης των ελαφρών αλυσών της μυοσίνης (MLCK) και έναρξη της μυομητρικής δραστηριότητας.^{4,14}

Η προσταγλανδίνη E2 που συντίθεται στον τράχηλο και τους αμνιακούς υμένες πρωτοστατεί στη διαδικασία ωρίμανσης του τραχήλου. Σε αυτή συμβάλουν ο εμπλουτισμός με νερό, η κολλαγονόλυση και η ποιοτική μεταβολή των γλυκοζαμινογλυκανών (ΓΑΓ), με υπερίσχυση των υδρόφιλων ομάδων, που έχουν αποσταθεροποιητική δράση.

Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι μια συστηματική ιογενής λοίμωξη, όπως μια πνευμονία της κοινότητας μπορεί να ενεργοποιήσει μέσω της μητρικής υποξίας ή μέσω παραγωγής κυτταροκινών της φλεγμονής (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) την αύξηση της κορτι-

ζόλης και την αλληλουχία των γεγονότων που θα οδηγήσουν στην έναρξη του πρόωρου τοκετού.¹⁵ Η παθογένεση του πρόωρου τοκετού απεικονίζεται στο σχήμα 1.

Πρόληψη - Θεραπεία

Όπως έγινε φανερό, η ιογενής λοίμωξη μπορεί συχνά να εκτρέψει την φυσιολογική πορεία της κύησης προς την κατεύθυνση του πρόωρου τοκετού και συνεπώς να αυξήσει τη νεογνική θνησιμότητα αλλά και την περιγεννητική νοσηρότητα. Εξάλλου, σε αρκετές περιπτώσεις και η ίδια η ιογενής λοίμωξη έχει ενοχοποιηθεί για περιπτώσεις ενδομητρίων θανάτων. Προκύπτει λοιπόν το ζήτημα της συμβουλευτικής παρέμβασης του Μαιευτήρα-Γυναικολόγου και της ενημέρωσης των γυναικών για τους πιθανούς τρόπους μετάδοσης των διαφόρων ιογενών λοιμώξεων καθώς και για τα μέσα προφύλαξης, αφού η θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών με χορήγηση ιστατικών φαρμάκων ή ανοσοσφαιρινών αποδεικνύεται πολλές φορές ανεπαρκής, τόσο στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού όσο και στη μείωση των συνεπειών της λοίμωξης για το έμβρυο.^{5,13}

Σίγουρα, η σχέση της ιογενούς λοίμωξης τόσο με τον πρόωρο τοκετό όσο και με διάφορες άλλες παθολογικές καταστάσεις της κύησης, όπως η προεκλαμψία και ο ενδομήτριος θάνατος, είναι ένα πεδίο έρευνας που πιθανόν να δώσει απαντήσεις σε κάποια απ' τα άλυτα ζητήματα που απασχολούν τη σύγχρονη μαιευτική.⁸

Viral infection as a cause of preterm birth

D. Zacharakis, N. Thomakos, N. Skampardonis, A. Antsaklis

1st Department of Obstetrics & Gynecology, University of Athens, «Alexandra» Hospital

Correspondence: Dimitrios Zacharakis

Epameinonda 19, Kallithea, 17664, Greece

Tel. +302109402603, +306976403626

E-mail: dimzac@hotmail.com

Summary

Premature is called any birth taking place after the completion of the 24th and before the 37th week of pregnancy and is responsible for the 75% of perinatal mortality and more than 50% of neonatal morbidity. In recent years, often viral infection is emerging as a possible cause and is expected to cover a large part of the spectrum of premature births classified as such of «unknown aetiology».

Clinical maternal viral infection is not uncommon in pregnancy and when it occurs, the fetus is placed at risk of infection, mainly through transplacental transmission. According to latest bibliographic data, various studies have demonstrated that exposure to viral infection and predominantly to herpes simplex virus (HSV 1 and 2), cytomegalovirus (CMV), parvovirus B19 and hepatitis E virus (HEV) may cause premature birth.

Very little is known about the passage of viruses across the placenta. However, it is known that viral infection of extravillous trophoblast cells may alter the properties of the placental barrier. Indeed, depending on the gestational age of the fetus at the time of infection and the grade of placenta, the effects of viral infection are various and involve premature birth, spontaneous abortions, endometrial death, pregnancy-induced hypertensive disorders and intrauterine growth retardation (IUGR).

The purpose of this review is to bring together existing bibliographic data based on the principles of «Evidence Based Medicine» and highlights the role of viral infection in causing premature birth.

Key words: premature birth, viral infection, herpes simplex virus, cytomegalovirus, hepatitis E virus

Βιβλιογραφία

- 1.Kjell Haram, Jan Helge, Seglem Mortensen, Anne-Lowe Wolven. Preterm delivery: an overview. Acta Obstet. Gynecol. Scand 2003;82:687-704.
- 2.Klaus Friese. The role of infection in preterm labor. BJOG 2003; 110 (Suppl 20) :52-54.
- 3.Robert L.Goldenberg, Jennifer Flatow Culhane. Infection as a cause of preterm birth. Clin. Perinatol 2003; 30:677-700.
- 4.Edward R. Newton. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. Clin. Perinatol 2005; 32:571-600.
- 5.Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S. The preterm parturition syndrome. BJOG 2006;113(Suppl. 3):17-42.
- 6.Burguete T, Rabreau M, Fontanges- Darriet M et al. The role of inflammation and infection in preterm birth. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001, 185:S192.
- 7.Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Cusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. Semin. Reprod. Med. 2007, 25 (1): 21-39.
- 8.CS Gibson, PN Goldwater, AH MacLennan, EA Haan, K Priest, GA Dekker. Fetal exposure to herpesviruses may be associated with pregnancy-induced hypertensive disorders and preterm birth in a Caucasian population. BJOG 2008;115 (4) :492-500.
- 9.L.M. Gomez, Y. Ma, C. Ho, C.M. McGrath, D.B. Nelson, S. Parry. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. Hum.Reproduction 2008, 23(3):709-715.
10. Mona Dahiya, Ashok Kumar, P Kar, RK Gupta, Ajay Kumar. Acute viral hepatitis in third trimester of pregnancy. Indian J Gastroenterol. 2005; 24(3): 128-129.
11. Yuel Veronica Irene , Kaur Vaneet. HEV infection in pregnancy. J Obstet Gynecol India 2006; 56(2) : 146-148.
12. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. AIDS 2007, 21: 607-615
13. F.Arechavaleta-Velasco, Hideki Koi, Jerome F. Strauss, Samuel Parry. Viral infection of the trophoblast:Time to take a serious look at its role in abnormal implantation and placentation? J Reprod Immunol. 2002; 55(1-2):113-21.
14. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med 2000; 342(20):1500-1507.
15. Goldenberg RL, Goepfert A.R., Ramsey P.S. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. Am J Obstetr Gynecol (2005) 192, S36-46.
16. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. AIDS 2007; 21:1019-1026.
17. Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, Bohannon B, Fowler MG. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004. Pediatrics 2007; 119:E900-E906.