

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

COVID-19 και εγκυμοσύνη

Δ. Μητσάκου, Σ. Γκριτζέλη, Σ. Κουβελάς, Γ. Κοντόπουλος

Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, ΓΝ Λάρισας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πανδημία από τον ιό SARS-CoV-2 έχει επηρεάσει τις ζωές μας σε κάθε τομέα. Τα αναπάντητα ερωτήματα που αφορούν τη νόσο συνεχώς αυξάνονται και η επιστημονική κοινότητα τρέχει με φρενήρεις ρυθμούς προκειμένου να επεξεργαστεί τον τεράστιο όγκο των δεδομένων και να δώσει απαντήσεις. Το πεδίο της νόσου COVID-19 με την εγκυμοσύνη αποτελεί ένα τεράστιο κεφάλαιο με πολλά ανεξερεύνητα μονοπάτια. Οι αλλαγές που συμβαίνουν στην εγκυμοσύνη σίγουρα επηρεάζουν την ανοσιακή απάντηση των γυναικών στη νόσο, ωστόσο το πώς και το σε τι βαθμό επιδρούν παραμένουν άγνωστα. Η παρούσα εργασία δημιουργήθηκε με αφορμή την αντιμετώπιση εγκύων γυναικών που βρέθηκαν θετικές στον ιό SARS-CoV-2 κατά την προσέλευσή τους στην Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας προκειμένου να γεννήσουν. Αποτελεί μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση με δεδομένα από την παγκόσμια βιβλιογραφία που σχετίζονται με τη νόσο COVID-19 και την ανοσιακή απάντηση στην εγκυμοσύνη.

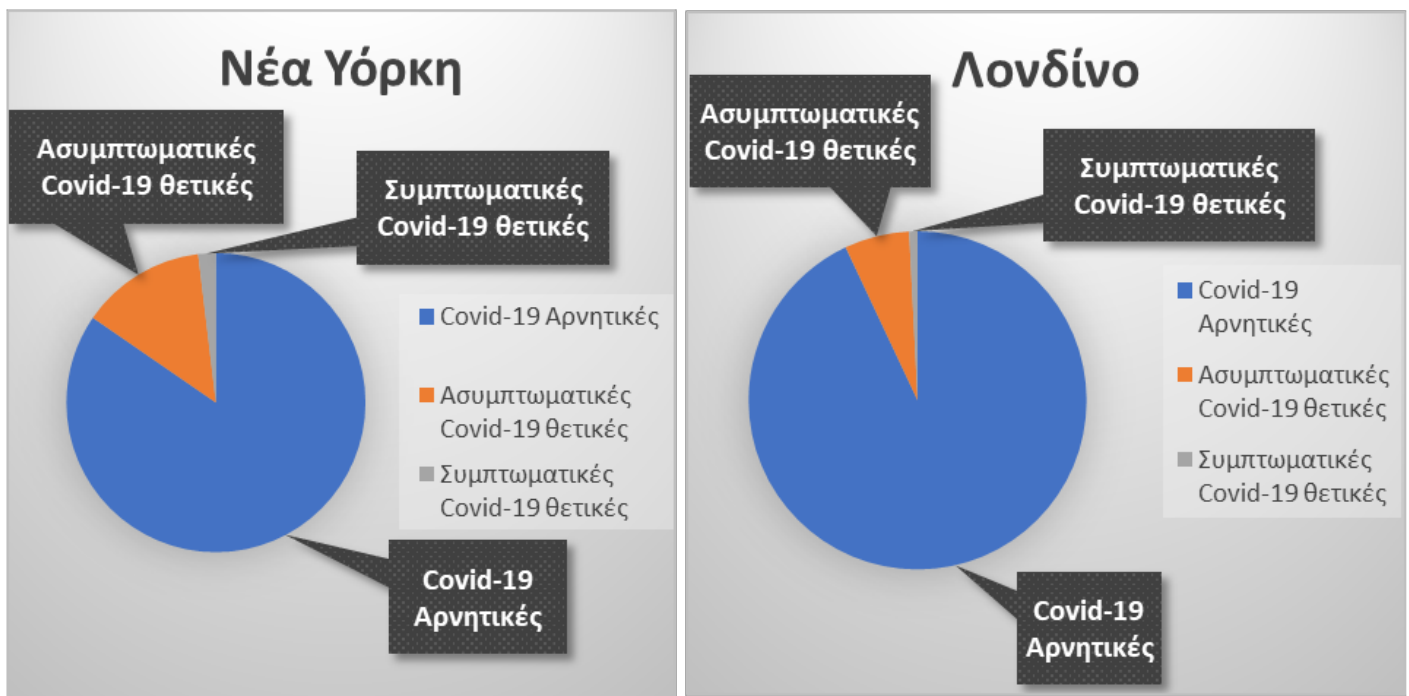
Λέξεις ευρετηρίου: COVID-19, SARS-CoV-2, εγκυμοσύνη, ανοσιακή απάντηση στην εγκυμοσύνη

Δ. Μητσάκου, Σ. Γκριτζέλη, Σ. Κουβελάς, Γ. Κοντόπουλος. COVID-19 και εγκυμοσύνη. *Επιστημονικά Χρονικά* 2021; 26(3): 456-462

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα χρόνο μετά την έναρξη της πανδημίας από τον SARS-CoV-2 υπάρχουν ακόμη πολλές ανεξερεύνητες πτυχές, ειδικά στο πεδίο της νόσου COVID-19 με την εγκυμοσύνη. Στην πλειοψηφία των μελετών που έχουν δημοσιευτεί σχετικά με τη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνονται περιπτώσεις γυναικών που παρουσίασαν συμπτώματα και βρέθηκαν θετικές κατόπιν ελέγχου. Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, οι εγκυμονούσες γυναίκες ανήκουν στις ομάδες αυξημένου κινδύνου, με

την πιθανότητα να νοσήσουν πιο σοβαρά να είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, δύο δημοσιεύσεις, η πρώτη από το New York-Presbyterian Allen Hospital and Columbia University Irving Medical Center [1] και η δεύτερη από Portland Hospital for Women and Children στο Λονδίνο, συμπεριέλαβαν εγκυμονούσες γυναίκες που βρέθηκαν τυχαία θετικές στη νόσο [2]. Συγκεκριμένα, στα δύο αυτά κέντρα γινόταν έλεγχος ρουτίνας σε όλες τις γυναίκες που εισήχθησαν για να γεννήσουν, με τεστ

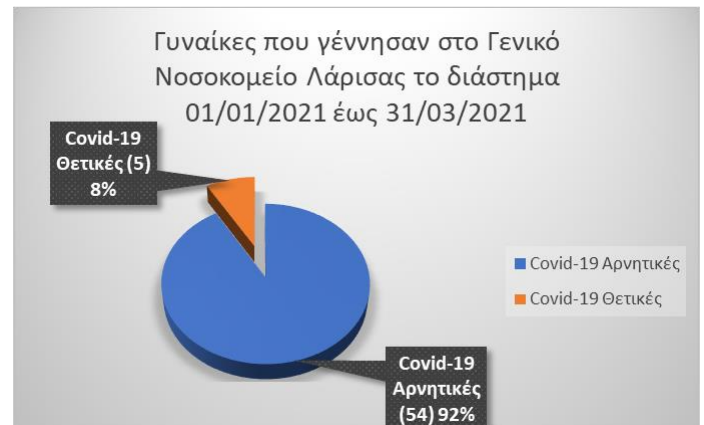


Διάγραμμα 1. Επίπτωση της νόσου από τον ιό SARS-CoV-2 στις μελέτες της Νέας Υόρκης και του Λονδίνου [2].

PCR ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος. Από το 15,4% των θετικών γυναικών στην Νέα Υόρκη και το 7% των θετικών γυναικών στο Λονδίνο το 88% ήταν ασυμπτωματικές [2]. Είναι πιθανό λοιπόν οι περιπτώσεις που περιγράφονται στην βιβλιογραφία να αντιπροσωπεύουν ένα μικρό ποσοστό των θετικών εγκύων γυναικών με αποτέλεσμα η ακριβής κλινική επίπτωση της ασυμπτωματικής νόσου να είναι άγνωστη (Διάγραμμα 1).

ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΛΑΡΙΣΑΣ

Στην Μαιευτική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας διενεργούνται τεστ PCR ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος για τον



Διάγραμμα 2. COVID-19 Θετικές και Αρνητικές Γυναίκες στην Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική του Γ.Ν.Λ.

SARS-CoV-2 ως ρουτίνα σε κάθε γυναίκα που πρόκειται να γεννήσει είτε προγραμματισμένα είτε έκτακτα. Από τις 59 γυναίκες που γέννησαν από τον Ιανουάριο του 2021 έως και τον Μάρτιο του 2021, 5 βρέθηκαν θετικές στον έλεγχο και όλες ήταν



Διάγραμμα 3. Τρόπος τοκετού στις COVID-19 (+) γυναίκες.

ασυμπτωματικές κατά την εισαγωγή τους. Και οι 5 γυναίκες ήταν τελειόμηνες (Διάγραμμα 2). Οι 2 γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό, ενώ οι υπόλοιπες 3 με καισαρική τομή (Διάγραμμα 3). Καμία από τις γυναίκες δεν παρουσίασε συμπτώματα κατά τις 4 ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο μετά τον τοκετό.

Αξίζει να σημειώσουμε ότι ακόμη τρεις εγκυμονούσες γυναίκες που παρακολουθούσε η κλινική μας βρέθηκαν θετικές σε τυχαίο έλεγχο κατά την διάρκεια του 3ου τριμήνου. Ήταν ασυμπτωματικές, ενώ αρνητικοποίησαν πριν τον τοκετό. Οι δύο γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό και η μια με καισαρική τομή, λόγω αδυναμίας εξέλιξης του τοκετού. Δεν παρουσίασαν καμία επιπλοκή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό.

Τα νεογνά από όλες τις γυναίκες γεννήθηκαν αρνητικά στον ιό SARS-CoV-2, ενώ νοσηλεύτηκαν προληπτικά στην μονάδα νεογνών. Κανένα δεν παρουσίασε συμπτώματα κατά την διάρκεια της νοσηλείας του.

ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι αλλαγές που συμβαίνουν φυσιολογικά στο ανοσιακό σύστημα της γυναίκας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζουν, όπως είναι αναμενόμενο, την ανοσιακή απάντησή της σε λοιμώξεις και ειδικά σε ιούς. Η φλεγμονώδης αντίδραση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης διαφοροποιείται ως εξής:

1. Ο πληθυσμός των CD4+ T-λεμφοκυττάρων μετατοπίζεται υπέρ του Th2 φαινότυπου σε σχέση με την υπεροχή του Th1 φαινότυπου που επικρατεί εκτός εγκυμοσύνης. Η επικράτηση των Th2 προάγει την χυμική ανοσιακή απάντηση, «αποδυναμώνοντας» την κυτταρική ανοσιακή απάντηση. Ως εκ τούτου η ικανότητα του οργανισμού να αποκρίνεται σε ιογενείς λοιμώξεις, μειώνεται λόγω της μειωμένης ικανότητάς του να «σκοτώνει» τα κύτταρα που μολύνονται από τους ιούς μέσω της κυτταρικής ανοσίας. Το ενδιαφέρον με τον SARS-CoV-2 έγκειται στο γεγονός ότι στην παθογένεια της σοβαρής νόσου εμπλέκεται η υπέρμετρη ενεργοποίηση των Th1 και Th2 κυττάρων [3]. Είναι πιθανό ότι η αύξηση των Th2 λεμφοκυττάρων κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης αμβλύνει την στείρα φλεγμονή, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την σοβαρότητα της νόσου [4].

2. Ο πληθυσμός των NK-κυττάρων (Natural Killer Cells) μειώνεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα NK-κύτταρα συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση για την αντιμετώπιση των ιογενών λοιμώξεων. Η μείωση, επομένως αυτού του πληθυσμού επηρεάζει την ικανότητα του οργανισμού να αποκρίνεται επαρκώς στους ιούς που τον

προσβάλλουν. Ωστόσο, ο ρόλος που παίζει η πτώση του αριθμού των NK-κυττάρων είναι άγνωστο αν έχει κλινικές επιπτώσεις στην νόσο COVID-19 στις εγκυμονούσες γυναίκες [3].

3. Ο πληθυσμός των πλασματοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων (plasmacytoid dendritic cells-pDCs) μειώνεται στην κυκλοφορία των γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η παραγωγή ιντερφερονών τύπου I που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση έναντι των ιογενών λοιμώξεων, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα κύτταρα αυτά. Συγκεκριμένα, μελέτες που έγιναν σε εγκυμονούσες γυναίκες με λοίμωξη από τον ιό H1N1 έδειξαν ότι τα pDCs που παράγονταν είχαν εξασθενημένη δράση έναντι στον ιό. Αυτός πιστεύεται ότι ήταν και ένας από τους λόγους που η πανδημία του H1N1 το 2009 επηρέασε τόσο σοβαρά τις εγκύους. Οι εγκυμονούσες γυναίκες είχαν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσηλευτούν εξαιτίας της γρίπης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [3].

4. Τα επίπεδα της προγεστερόνης αυξάνονται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η προγεστερόνη είναι μια στεροειδής ορμόνη με ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες, ενώ έχει επίσης και την ικανότητα να ενισχύει την αποκατάσταση των πνευμόνων μετά από βλάβες που προκαλούνται από τον ιό της γρίπης. Τα υψηλά επίπεδα της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δρουν δυναμικά ευεργετικά για την «επούλωση» των πνευμόνων μετά από ιογενείς πνευμονίες. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την κατανόηση του ρόλου της προγεστερόνης αλλά και άλλων ορμονών,

συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων και των ανδρογόνων, οι οποίες μπορεί να συμβάλουν στην ανοσιακή απάντηση και αντιμετώπιση της λοίμωξης COVID-19 [3].

5. Η έκφραση των Toll-like receptors (TLRs) στην εγκυμοσύνη είναι διαφορετική. Η λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 προκαλεί πυρόπτωση των κυττάρων ξενιστών και απελευθέρωση DAMPs, τα οποία μπορεί να είναι σύνδεσμοι TLR, ενισχύοντας την φλεγμονώδη απάντηση. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο το πώς η διαφοροποιημένη έκφραση των TLRs στην εγκυμοσύνη επηρεάζει την ανοσιακή απάντηση στην νόσο COVID-19 [3].

Οι διαφοροποιήσεις του ανοσιακού συστήματος της γυναίκας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης που περιγράψαμε σίγουρα επηρεάζουν την κλινική εκδήλωση της νόσου, ενώ θα παίξουν ρόλο στην θεραπεία και την πρόληψή της. Ωστόσο, αυτό που θα πρέπει να διευκρινιστεί είναι το αν οι μεταβολές αυτές προστατεύουν ή έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση της νοσηρότητας στην εγκυμοσύνη.

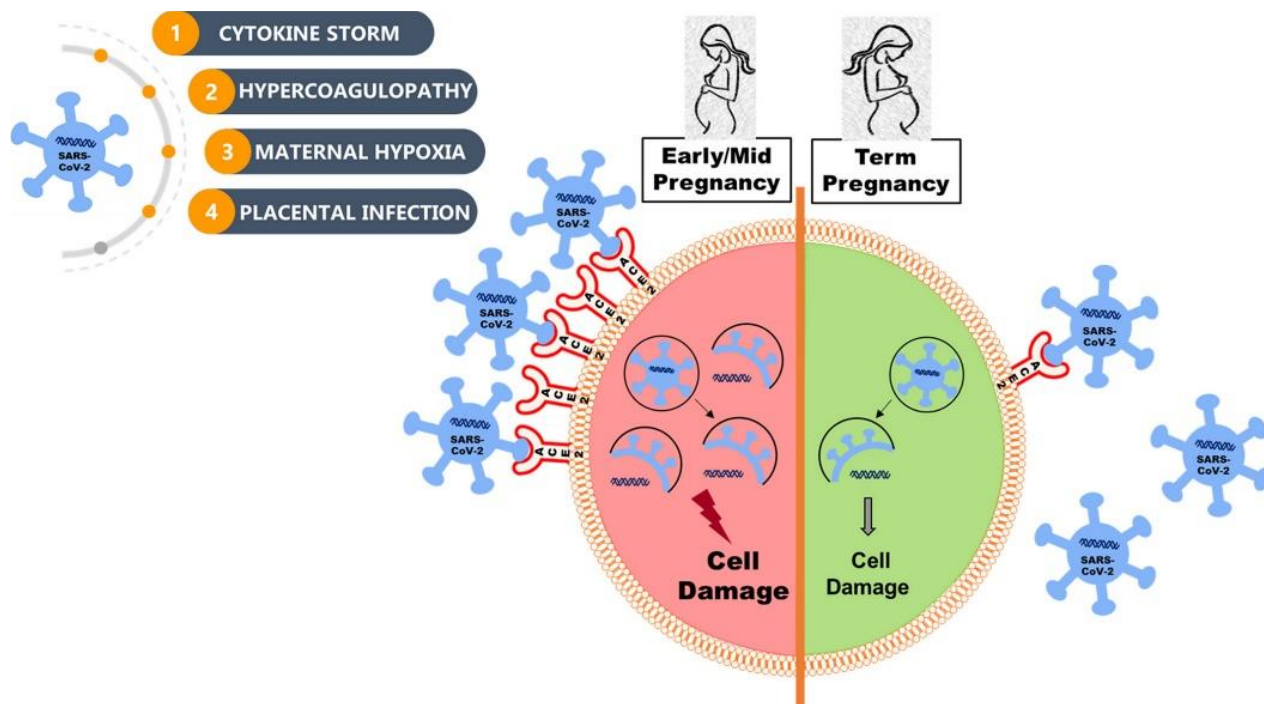
ΛΟΙΜΩΞΗ ΣΤΟ 3ο ΤΡΙΜΗΝΟ vs. ΛΟΙΜΩΞΗ ΣΤΟ 1ο ΚΑΙ 2ο ΤΡΙΜΗΝΟ

Ο CDC προειδοποιεί ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό στις γυναίκες που είναι θετικές στον ιό. Σε μια έρευνα που συμπεριέλαβε γυναίκες με λοίμωξη κατά τον 2ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ήταν αυξημένα. Μια άλλη δημοσιευμένη έρευνα συμπεριέλαβε θετικές στον ιό γυναίκες στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης που είχαν

συμπτώματα πνευμονίας. Δέκα από τις δεκαοκτώ γυναίκες γέννησαν πρόωρα [5]. Μια μεγαλύτερη έρευνα από την Νέα Υόρκη μελέτησε 155 θετικές γυναίκες στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Το 41% αυτών των γυναικών ήταν ασυμπτωματικές και βρέθηκαν τυχαία θετικές κατά τον έλεγχο ρουτίνας. Τα ποσοστά του πρόωρου τοκετού στις ασυμπτωματικές θετικές γυναίκες ήταν χαμηλά και πολύ μικρότερα σε σύγκριση με τις συμπτωματικές γυναίκες.

Ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει βλάβες στην λειτουργία του πλακούντα είτε μέσω της φλεγμονώδους αντίδρασης και υπερέκφρασης κυτοκινών είτε μέσω άμεσης βλάβης στα κύτταρα του πλακούντα. Ο ιός SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE2) ως κυτταρικό υποδοχέα, ως μέσο

δηλαδή για να εισέλθει στα κύτταρα και να προκαλέσει βλάβη [6]. Κατά την διάρκεια του πρώτου και δεύτερου τριμήνου υπάρχει μεγαλύτερη έκφραση του ACE2 υποδοχέα στα τροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα και επομένως αυξάνονται οι πιθανότητες η λοίμωξη από τον ιό να προκαλέσει σοβαρότερες βλάβες, συγκριτικά με την λοίμωξη στο τελευταίο τρίμηνο που η έκφραση του ACE2 υποδοχέα είναι μικρότερη και άρα η είσοδος του ιού στα κύτταρα του πλακούντα περιορίζεται [4]. Η λοίμωξη λοιπόν στα δύο πρώτα τρίμηνα της εγκυμοσύνης συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, αποβολών, προεκλαμψίας και υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης. Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να διευκρινιστεί ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Η έκφραση των ACE2 υποδοχέων στο πρώτο-δεύτερο τρίμηνο vs. στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης [4].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αλλαγές στην ανοσιακή απάντηση των γυναικών κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σίγουρα επηρεάζουν την βαρύτητα της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2. Φαίνεται επίσης ότι η έκβαση της νόσου και οι επιπλοκές της εξαρτώνται άμεσα και από το τρίμηνο που συνέβη η λοίμωξη. Τα

δεδομένα από την κλινική μας, αν και πολύ λίγα σε αριθμό, συμφωνούν με αρκετές έρευνες της διεθνούς βιβλιογραφίας που συμπεριελάμβαναν έλεγχο ρουτίνας για τον ιό σε όλες τις γυναίκες που επρόκειτο να γεννήσουν. Από αυτές 8% ήταν θετικές, χωρίς συμπτώματα από τη νόσο και χωρίς επιπλοκή στην εγκυμοσύνη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med*. 2020 May 28;382(22):2163-2164.
2. Khalil A, Hill R, Ladhani S, Pattison K, O'Brien P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pregnancy: symptomatic pregnant women are only the tip of the iceberg. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug;223(2):296-297.
3. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):303-318.
4. Hanna N, Hanna M, Sharma S. Is pregnancy an immunological contributor to severe or controlled COVID-19 disease? *Am J Reprod Immunol*. 2020 Nov;84(5):e13317.
5. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020 Jun;139:103122.
6. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta*. 2020 Sep 15;99:45-49.
7. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021 Apr 19;193(16):E540-E548.

REVIEW

COVID-19 and pregnancy

D. Mitsakou, S. Gkritzeli, S. Kouvelas, G. Kontopoulos

Obstetrics and Gynecology Department, General Hospital of Larisa, Greece

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus pandemic has affected our lives in every area. The unanswered questions about the disease are constantly increasing and the scientific community is running at a frantic pace in order to process the huge amount of data and give answers. COVID-19 disease in pregnancy is a huge chapter with many unexplored paths. The changes that occur in pregnancy certainly affect the immune response of pregnant women to the disease, however it is unknown in what way these changes affect them. The present review was created on the occasion of the treatment of pregnant women who tested positive for the SARS-CoV-2 virus during their arrival at the Obstetrics and Gynecology Clinic of the General Hospital of Larissa in order to give birth. It is a brief literature review with data from the world literature related to COVID-19 disease and the immune response in pregnancy.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, immune response in pregnancy

D. Mitsakou, S. Gkritzeli, S. Kouvelas, G. Kontopoulos. COVID-19 and pregnancy. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 456-462
