Zervikale Dysplasie und HPV-Infektionen bei Frauen unter immunsuppressiver Therapie

A.		Reinthaller ^a
G.		Gitsch ^a
Ch.		Kainz ^a
E.	Eva	Berger ^a
E.		Pohanka ^b
J.		Kovarik ^b
G.		Breitenecker ^c

^aII. Univers.-Frauenklinik Wien (Vorst.: Prof. Dr. H. Janisch) ^bII. Medizinische Universitätsklinik Wien (Vorst.: Prof. Dr. G. Geyer ^cPatholog.-Anatom. Institut Univers. Wien (Vorst.: Prof. Dr. J. H. Holzner)

Doz. Dr. A. Reinthaller, II. Univers.-Frauenklinik, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Der Einfluß der humanen Papillomaviren auf die Entstehung von zervikalen Dysplasien wurde bereits mehrfach beschrieben (Syrijä-nen und Mitarb. 1987, Caussy und Mitarb. 1990). Zusätzlich gibt es in der Literatur Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von Malignomen, so auch des Zervixkarzino-mes, und immunsuppressiver Therapie (Penn 1987).

Dementsprechend ist auch die Inzidenz von intraepithelialen Neoplasien bei Patientinnen mit niedriger Immunabwehr deutlich er-höht. Neuere Untersuchungen zeigten, daß bei immunsupprimierten Frauen häufiger HPV Infektionen der Cervix Uteri vorlagen als in Normalkollektiven (Alloub und Mitarb. 1989).

In der vorliegenden Studie untersuchten wir das Vorliegen von HPV Infektionen der Zervix ebenso wie das von zervikalen Dysplasien bei immunsupprimierten Frauen nach Nierentransplantation und verglichen die erhobenen Daten mit denen eines Vergleichskol-lektives.

Patienten und Methodik

23 Frauen mit Zustand nach Nierentransplantation und daher lau-fender immunsuppressiver Therapie wurden untersucht. Das mittlere Alter war 37,1 Jahre ($\pm 9,6$, Minimum 18, Maximum 51 Jahre). 14 waren Nullipara. Die Dauer der immunsuppressiven Therapie lag zwischen 4 und 98 Monaten (Mittelwert 32,3, $\pm 27,6$ Monate). Alle Frauen erhielten 5 bis 15 mg Prednisolon täglich, 11 Patientinnen erhielten zusätzlich zwischen 120 und 420 mg Cyclosporin A. Bei den 12 verbleibenden Patientinnen wurde als dritte zusätzliche immunsup-pressive Substanz Azathioprin (50 mg/die) verabreicht.

Die kolposkopische Untersuchung wurde mit einem Zeiss Photo-kolposkop durchgeführt, der zervikale Abstrich mit einem L-förmigen Spatel, der es ermöglicht, die endo- und ektozervikale Region gleichzeitig abzustreichen. Zeigten sich bei der kolposkopischen Untersuchung essigweiße Areale oder kondylomatöse Veränderungen, wurde eine gezielte Knipsbiopsie von der suspektsten Stelle entnom-men. Lagen keine sichtbaren Veränderungen vor, wurde eine

beliebige Stelle im Bereich der Übergangszone biopsiert (random sample). Das entnommene Gewebe wurde der Routinehistologie und der In situ Hybridisierung zum HPV-Nachweis zugeführt.

Zum Vergleich stellten wir jeder Frau mit immunsuppressiver Therapie zwei bezüglich Alter, Parität und Histologie der Probeentnahme genau entsprechende Fälle gegenüber (matched double-pair).

Ergebnisse

Bei 23 Frauen mit immunsuppressiver Therapie ergab die Histologie sieben kondylomatöse Läsionen, darunter zwei Fälle von CIN II. Die entnommene Routine-Zytologie entsprach in jedem Fall dem histologischen Ergebnis. Die Abstriche bei Patientinnen mit Kondylomen ohne Atypie waren negativ. Die Zytologie der beiden Patientinnen mit CIN II ergab den Befund PAP HID.

In den Gewebeproben der immunsupprimierten Frauen konnten wir im Vergleich zum Normalkollektiv annähernd doppelt so oft eine HPV Infektion nachweisen (43 % zu 23 %). Bei 6 von 7 nierentransplantierten Frauen mit kondylomatösen Läsionen konnte eine HPV-Infektion nachgewiesen werden, während bei den entsprechenden Patientinnen des Kontrollkollektives nur bei 8 von 14 Frauen eine HPV Infektion gefunden wurde.

In nicht kondylomatös veränderten Gewebe konnten wir sowohl bei immunsupprimierten Frauen als auch im Vergleichskollektiv keine HPV 16/18 Infektion nachweisen. Die Verteilung der HPV Typen 6/11 und 31/33 im Gewebe ohne kondylomatöse Veränderungen war in den beiden Kollektiven etwa gleich. Bei Frauen mit kondylomatösen Läsionen konnten wir in beiden Kollektiven eine annähernd gleichmäßige Verteilung aller untersuchten HPV Typen nachweisen (Tab. 1).

Art und Dauer der Immunsuppression hatten keine signifikante Auswirkung auf die Rate an HPV Infektionen.

Diskussion

Als Ursache für das bei Frauen mit Immunsuppression erhöhte Zervixkarzinomrisiko kommen prinzipiell außer direkten karzinogenen Einflüssen auch indirekte Faktoren in Frage, wie zum Beispiel die Herabsetzung der immunologischen Überwachung spontaner Mutationen oder onkogene Viren. Bei Frauen, bei denen, aus welchen Gründen auch immer, eine Störung des Immunsystems bestand, kommt es in einem höheren Prozentsatz zu zervikalen Neo-

Tabelle 1. HPV Infektion in zervikalen Gewebeproben von Patientinnen unter immunsuppressiver Therapie (n = 23) und bei einem in Alter, Parität und Histologie entsprechendem Vergleichskollektiv (n = 46)

plasien als in einem Vergleichskollektiv (Penn 1986). In diesen Fällen waren sowohl intraepitheliale als auch invasive Neoplasien überrepräsentiert (Penn 1989).

In unserem Material fanden wir eine deutlich erhöhte Inzidenz der HPV Infektion bei immunsupprimierten Frauen (43 % zu 23 %). Auffallend war, daß bei diesen Patientinnen mit kondylomatösen Veränderungen die Nachweisbarkeitsrate der HPV Infektion deutlich über der des Vergleichskollektives lag (86 % zu 57 %). Dies läßt sich eventuell mit einer höheren virus-copy-rate pro Zellkern und damit besserer Nachweisbarkeit, oder mit einer höheren Infektionsrate mit den untersuchten HPV Typen erklären.

Wir fanden bei 23 immunsupprimierten Frauen in zwei Fällen dysplastische Veränderungen mäßigen Grades (8,7%). Alle Frauen gaben an, innerhalb der letzten 10 bis 14 Monate einen

unauffälligen zytologischen Abstrich gehabt zu haben. Diese Inzidenzrate ist hoch (im Material unseres zytologischen Labors findet sich eine Prävalenz positiver Abstriche von 0,86%). Eine Erklärung für diese Beobachtung wäre die höhere HPV Infektionsrate und damit die erhöhte Entartungstendenz des Epithels bei diesen Patientinnen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Frauen, die unter immun-supprimierender Therapie stehen, einer regelmäßigen und engmaschigen gynäkologischen Kontrolle bedürfen. Dies soll zur routinemäßig durchgeführten Zytologie zusätzlich auch eine kolposkopische Untersuchung beinhalten.

Literatur

Alloub MI, Barr BBB, McLaren KM, Smith IW, Bunney, MH, Smart GE: Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. BMJ 298 (1989) 153.

Caussy D, Marrett LD, Worth AJ, McBride M, Rawls WE: Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in women who subsequently had invasive cancer. Can Med AssocJ 142 (1990) 311. Penn I: Cancers following cyclosporine therapy. Transplantation 43 (1987) 32. Penn I: Why do immunosuppressed patients develop cancer? Oncogenesis 1 (1989) 27.

Syrjänen K, Maentyaervi R, Väyrynen M, Syrjänen S, Parkkinen S, Yliskoski M, Saaris-koski S, Castren O: Human papillomavirus (HPV) infections involved in the neoplastic process of the uterine cervix as established by prospective follow-up of 513 women for two years. Eur J Gynaecol Oncol 8 (1987) 5.