

# **Role of oestrogen and its receptors in HEV-associated feto-maternal outcomes**

Swati Singh, Mradul K. Daga, Ashok Kumar, Syed A. Husain, Premashis Kar

## **Περίληψη άρθρου**

### **Εισαγωγή**

Οι εγκυμονούσες με HEV λοίμωξη εμφανίζουν δυσμενείς μαιευτικές εκβάσεις όπως είναι οι αποβολές, ο ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος, οι νεογνικοί θάνατοι, τα θνησιγενή νεογνά, ο πρόωρος τοκετός και η μητρική θνησιμότητα.

### **Σκοπός**

Η συσχέτιση των επιπέδων των οιστρογόνων και των υποδοχέων τους ESR1α και ESR2β με τις σχετιζόμενες με HEV λοίμωξη εμβryo-μητρικές εκβάσεις.

### **Υλικά & Μέθοδοι**

Συνολικά 142 έγκυες γυναίκες με HEV λοίμωξη και 142 εγκυμονούσες ως ομάδα ελέγχου περιελήφθησαν στη μελέτη από το Τμήμα Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Maulana Azad Medical College (MAMC) και το σχετιζόμενο Lok Nayak Hospital (LNH), Νέο Δελχί. Συνελέγησαν 3 ml αίματος από κάθε ασθενή, προκειμένου να προσδιορισθούν τα επίπεδα οιστρογόνων, οι υποδοχείς ESR1α και ESR2β με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμων kits ELISA τρίτης γενιάς.

### **Αποτελέσματα**

Τα επίπεδα των οιστρογόνων και των υποδοχέων ESR1α & ESR2β ήταν σημαντικά υψηλότερα σε εγκύους με HEV λοίμωξη ( $20.11 \pm 18.19$  ng/mL,  $10.58 \pm 3.27$  ng/mL,  $10.42 \pm 4.71$  ng/mL αντίστοιχα) έναντι των εγκύων της ομάδας ελέγχου ( $11.74 \pm 6.42$  ng/mL,  $9.11 \pm 1.63$  ng/mL,  $9.01 \pm 1.18$  ng/mL αντίστοιχα) ( $P < 0.0001$ ). Βρέθηκε ότι τα επίπεδα οιστρογόνων ήταν σημαντικά υψηλότερα στις εγκύους με HEV λοίμωξη που εμφάνισαν πρόωρο τοκετό, νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης, και απώλεια του εμβρύου ( $19.64 \pm 17.60$  ng/mL,  $19.71 \pm 17.63$  ng/mL,

33.62 ± 23.20 ng/mL αντίστοιχα) έναντι εκείνων που είχαν τελειόμηνη κύηση, νεογνά φυσιολογικού βάρους γέννησης, και ζώντα νεογνά (11.71 ± 8.77 ng/mL, 11.99 ± 9.44 ng/mL, 16.58 ± 14.98 ng/mL respectively) ( $P < 0.05$ ). Παρατηρήθηκε μια σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ βάρους γέννησης νεογνού και επιπέδων οιστρογόνων σε εγκύους με HEV λοίμωξη.

### **Συμπεράσματα**

Τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον πρόωρο τοκετό, το χαμηλό βάρος γέννησης νεογνού και την εμβρυϊκή θνησιμότητα σε εγκυμονούσες με HEV λοίμωξη, μέσω δυσλειτουργίας του πλακούντα. Επιπλέον, τα επίπεδα οιστρογόνων είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας πρόωρου τοκετού και μητρικής θνησιμότητας, ενώ τα επίπεδα ESR2β αποτελούν επίσης σημαντικό προγνωστικό παράγοντα μητρικής θνησιμότητας σε εγκύους με HEV λοίμωξη.

### **Σχόλιο άρθρου**

Η HEV λοίμωξη κατά την κύηση, στην επιδημική της μορφή των γονοτύπων 1 & 2 που χαρακτηρίζει τις τροπικές περιοχές, αποτελεί σημαντικό αίτιο εμβρυϊκής και μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Το φάσμα της κλινικών εκδηλώσεων στη μητέρα έχει μεγάλο εύρος, από ήπια νόσηση με ναυτία εμέτους και ήπια αύξηση των τρανσαμινασών έως βαρύτερη εικόνα οξείας κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας. Η μητρική θνησιμότητα προσεγγίζει σε ορισμένες μελέτες το 20% και οφείλεται είτε σε εμφάνιση προεκλαμψίας, σε αιμορραγικές επιπλοκές και άλλες εκδηλώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας<sup>1</sup>. Από την άλλη μεριά, ο πρόωρος τοκετός, το χαμηλό βάρος γέννησης, οι αποβολές, τα θνησιγενή νεογνά, ο ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος αποτελούν τις συνηθέστερες επιπλοκές από την πλευρά του εμβρύου. Σε αντίθεση με την επιδημική μορφή, η ενδημική μορφή του γονότυπου 3 στην Ευρώπη, χαρακτηρίζεται από ήπια/ μέτρια ως προς την βαρύτητα και συνήθως αυτοπεριοριζόμενη νόσηση<sup>2</sup>.

Οι ακριβείς υποκείμενοι μηχανισμοί που καθορίζουν την κλινική πορεία και έκβαση μητέρας και εμβρύου δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Πιστεύεται ότι η βαρύτητα της κλινικής νόσου καθορίζεται από την αλληλεπίδραση ορμονικών-ανοσολογικών

παραγόντων του ξενιστή με γενετικούς παράγοντες του ιού. Για παράδειγμα, είναι γνωστή η ανσοκατασταλτική επίδραση των στεροειδών ορμονών της εγκυμοσύνης που ευνοεί την εμφάνιση λοιμώξεων, ενώ υπάρχουν δεδομένα άμεσης διέγερσης του ιικού πολλαπλασιασμού από τις στεροειδείς ορμόνες.

Η παρούσα μελέτη των Singh et al. συμβάλλει σημαντικά στη διερεύνηση των υποκείμενων αυτών μηχανισμών, μελετώντας τον ρόλο των στεροειδών ορμονών και των υποδοχέων τους στην κλινική έκβαση των εγκύων γυναικών με HEV λοίμωξη στην περιοχή της Ινδίας. Στην κοόρτη τους καταγράφονται επίπεδα συνολικής μητρικής θνησιμότητας και ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου 16,8% και 10,6% αντίστοιχα, επιβεβαιώνοντας τα αντίστοιχα επίπεδα προηγούμενων μελετών. Οι ερευνητές αναδεικνύουν ωστόσο σημαντικά υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων και υποδοχέων τους στις εγκύους με HEV λοίμωξη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, εύρημα που ενδεχομένως υποδεικνύει μια μεγαλύτερη ευπάθεια των εγκύων με υψηλά επίπεδα οιστρογόνων στον HEV. Επιπλέον, στον πληθυσμό των εγκύων με HEV λοίμωξη, η μελέτη ανέδειξε συσχέτιση των επιπέδων οιστρογόνων με μια σειρά μαιευτικών/νεογνικών επιπλοκών (πρόωρος τοκετός, χαμηλό βάρος γέννησης νεογνού, εμβρυϊκή απώλεια), ενώ ο υποδοχέας ESR2β ανεδείχθη προγνωστικός παράγοντας μητρικής θνησιμότητας. Βάσει των ανωτέρω, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι τα οιστρογόνα και οι υποδοχείς θα μπορούσαν να αποτελούν νέους και εύκολα διαθέσιμους βιοδείκτες μητρικής και εμβρυϊκής θνησιμότητας στην HEV λοίμωξη.

Η σύνδεση μεταξύ των επιπέδων οιστρογόνων και της ευπάθειας στην HEV λοίμωξη δεν έχει αποσαφηνιστεί. Μια πιθανή ερμηνεία είναι η επίδραση των ορμονών του φύλου στην έμφυτη ανοσία, δια της προς τα κάτω ρύθμισης υποδοχέων και ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μονοπατιών (TLR3, TLR9, IRF, MYD88) της έμφυτης ανοσίας, η οποία οδηγεί σε αυξημένη ευπάθεια και βαρύτερη νόσο της HEV λοίμωξης. Η πρόσφατη συσχέτιση, από τους Debes et al., μεταλλάξεων του υποδοχέα της προγεστερόνης με αυξημένη συχνότητα anti-HEV θετικότητας σε HIV-θετικούς ασθενείς ενισχύει τη σύνδεση HEV λοίμωξης, στεροειδών ορμονών και ανοσιακής απόκρισης. Απαιτούνται ωστόσο νέες μελέτες που θα ρίξουν περισσότερο φως στη σύνδεση στεροειδών ορμονών και HEV λοίμωξης, όπως ανέδειξε η παρούσα μελέτη, που θα αποσαφηνίσουν τόσο τον υποκείμενο

παθοφυσιολογικό μηχανισμό, όσο και την κλινική σημασία της συσχέτισης αυτής σε προγνωστικό ή θεραπευτικό επίπεδο.

Link άρθρου: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13928>

#### **Σχετική Βιβλιογραφία:**

1. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* . 20 08;28(9):1190 -1199.
2. Bouthry E, Benachi A, Vivanti AJ, Letamendia E, Vauloup-Fellous C, Roque Afonso AM. Autochthonous hepatitis E during pregnancy, France. *Emerg Infect Dis* . 2018;24(8):1586-1587
3. Debes JD, Pas SD, Groothuismink ZMA, Van Der Ende ME, De Man RA, Boonstra A. A mutation in the progesterone receptor predisposes to HEV infection in HIV-positive patients. *Liver Int*. 2018;38(5):792-796.

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**

**Παθολόγος**

**Υποψήφιος Διδάκτωρ**

**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**

**Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας**