

## اهمیت، شیوع و تظاهرات بالینی عفونت پاپیلومای انسانی در کودکان و نوجوانان

مونا سادات لاریجانی<sup>۱</sup>، فاطمه اشرفیان<sup>۱</sup>، پریسا آذرنگ<sup>۱</sup> و آمیتیس رمضانی<sup>۱\*</sup>

۱-بخش تحقیقات بالینی انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران  
\*نشانی برای مکاتبه: amitisramezani@hotmail.com

پذیرش برای چاپ: پاییز ۱۴۰۳

دریافت مقاله: تابستان ۱۴۰۳

### چکیده

ویروس پاپیلومای انسانی، از نظر بالینی بسیار مهم است چرا که افراد در تمام سنین از جمله کودکان و نوجوانان را تحت تاثیر قرار می دهد. علیرغم نقش کاملاً مشخص آن در بزرگسالان، به ویژه در ایجاد سرطان دهانه رحم، تأثیر HPV بر جمعیت های جوان هنوز ناشناخته باقی مانده است. در سالهای اخیر مطالعات مختلفی مبنی بر شناسایی و تشخیص این عفونت در کودکان و نوجوانان انجام شده است. در این مطالعه شیوع، تظاهرات بالینی و مسیرهای انتقال HPV در کودکان و نوجوانان بررسی شده است. با توجه به بررسی های صورت گرفته، این مطالعه شیوع قابل توجهی از HPV در جمعیت کودکان، با تظاهرات بالینی متنوعی مانند verruca vulgaris، زگیل های آنونیتال و پاپیلوماتوز تنفسی عودکننده نوجوانان، از طریق انتقال عمودی از مادر به نوزاد و نیز انتقال افقی نشان می دهد. با توجه به ویژگیهای این ویروس و عملکردهای منحصر بفرد آن در انکوژنسیته، بهبود استراتژی های مدیریت و هموار کردن راه برای تحقیقات آینده در زمینه عفونت HPV و ضایعات ناشی از آن از منظر بالینی ضروری به نظر می رسد.

این ویروس قادر است به روش های مختلف از تشخیص سیستم ایمنی بدن فرار کند. از آنجایی که این ویروس به جریان خون حمله نمی کند، فاز ویرمی وجود نداشته و از این رو، پاسخ ایمنی را القا نمی نماید. علاوه بر این رشد بسیار کندی داشته و سطح بیان ژن پایینی دارد. کسانی که HPV را پاکسازی نمی کنند در معرض افزایش خطر ابتلا به سرطان، به ویژه دستگاه تناسلی هستند. این امر به دلیل وجود کد گذاری انکوژن های E6 و E7 می باشد که بیان آنها منجر به غیرفعالسازی پروتئین های p53 و رتینوبلاستوما می گردد. به طور معمول، پروتئین های p53 و رتینوبلاستوما به عنوان سرکوب کننده های تومور عمل می کنند، از این رو تخریب یا غیرفعال شدن آنها منجر به رشد کنترل نشده سلول های تومور می شود (۳).

اگرچه HPV بیشتر به عنوان عامل اصلی سرطان دهانه رحم بررسی شده اند، اما ضایعات بالینی ناشی از انواع خاصی از ویروس در حفره دهان نیز می تواند در تظاهرات متفاوتی به صورت ضایعات verrucal-papillary دهان، کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و آدنوکارسینوم غدد بزاقی ظاهر شود.

ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) عضوی از خانواده متنوع پاپیلوماویریده است که بیش از ۲۰۰ نوع مختلف را شامل می شود و می توان آنها را بر اساس رابطه فیلوژنتیکی یا بر اساس تروپیسیم شان دسته بندی کرد. HPV یک ویروس DNA دو رشته ای بدون پوشش است که می تواند سطوح پوستی یا مخاطی را آلوده نماید. بیش از ۲۰۰ نوع HPV شناسایی شده است که چهل نوع آن، دستگاه تناسلی را درگیر می نمایند. این ویروس می تواند منجر به عفونت در مناطق مختلف بدن انسان از جمله دستگاه تناسلی، پوست و حفره دهان شود. اکثر افراد، به عفونت های گذرا، بدون علائم مبتلا می شوند و در آنها پاکسازی ویروس در عرض ۱۲ تا ۲۴ ماه صورت می گیرد. احتمال پاکسازی عفونت HPV به شدت با رفتار جنسی فرد مرتبط است. هیچ ارتباطی با سن و بروز هیچ نوع HPV انکوژن یا غیر انکوژن یافت نشده است، اگرچه احتمال پاکسازی این عفونت ها با گذشت زمان افزایش می یابد، ریسک ابتلا به عفونت HPV با افزایش سن در زنان کاهش می یابد (۱، ۲).

سیاست‌هایی در خصوص برنامه‌های غربالگری و واکسیناسیون در زمان مناسب کمک نماید.

### راههای انتقال ویروس پاپیلوما به نوزادان و کودکان

عوامل زیادی وجود دارد که ممکن است بر عفونت HPV در کودکان به ویژه قبل از سن بلوغ تأثیر بگذارد. اگرچه خطر ابتلا به عفونت HPV در نوزادان متولد شده از مادران HPV مثبت قابل توجه می باشد، اما مطالعاتی نیز تولد نوزادان HPV مثبت از مادران HPV منفی را نشان داده اند که احتمال انتقال HPV قبل از زایمان (peri-conceptual) را مطرح می نماید. در حالی که عفونت HPV به طور کلی یک عفونت منتقله از راه جنسی در نظر گرفته می شود، وجود این ویروس در افرادی که هرگز تماس جنسی نداشته اند، نوزادان یا اطفال نشان دهنده وجود راه های دیگر انتقال است (۶، ۷). عفونت HPV از مادر به نوزاد منتقل می شود (به عنوان مثال، انتقال عمودی)، که می تواند قبل از تولد یا پری ناتال رخ دهد. انتقال عمودی در نظر گرفته می شود که نوع HPV مادر با نوع HPV جدا شده از نوزاد مطابقت داشته باشد. در یک مطالعه بزرگ، نرخ همخوانی ژنوتیپ‌های HPV، در جفت‌های مادر و نوزاد ۷۱ درصد برآورد شد. همچنین تجزیه و تحلیل آنتی‌بادی‌های مادر و نوزاد، تطابق بالایی (۹۳٪) را نشان داد (۸).

علاوه بر این، عفونت HPV در نوزادان ممکن است از طریق انتقال افقی از همسالان، والدین و بستگان ایجاد شود. بنابراین، نوزادان از سه مسیر اصلی در معرض خطر این عفونت قرار دارند: انتقال عمودی، افقی غیر جنسی و سوء استفاده جنسی. انتقال عمودی HPV می تواند از هر یک از والدین به فرزندان آنها اتفاق بیفتد (۹، ۱۰). انتقال عمودی از پدر ممکن است در حوالی لقاح رخ دهد، چه قبل از لانه‌گزینی و چه در حین لانه‌گزینی، که معمولاً به عنوان انتقال peri-conceptual شناخته می شود (۱۱، ۱۲).

در یک مرور سیستماتیک که شیوع عفونت‌های HPV را در مردان ارزیابی نمود، DNA HPV در ۱۱،۴ درصد نمونه‌های مایع منی در جمعیت عمومی و در ۲۰،۴ درصد از مردان مراجعه‌کننده به کلینیک‌های ناباروری یافت شد (۱۳). مادران همچنین می توانند منبع peri-conceptual باشند (۱۴). وجود HPV، در دستگاه تناسلی فوقانی، از جمله آندومتر، مخاط لوله‌های فالوپ، اپیتلیوم تخمدان، و انکلوژیون اپیتلیال ژرمینال (germinal epithelial inclusions) در بیماران مبتلا به سرطان‌های مهاجم دهانه رحم که تحت هیستریکتومی

از ژنوتیپ‌های مختلف شناخته شده این ویروس، ۲۵ نوع با ضایعات دهانی، از جمله ضایعات پرخطر مرتبط هستند که از جمله آنها HPV-16 و HPV-18 و انواع کم خطر مانند ۶ و ۱۱ می باشند. همچنین عفونت HPV در این منطقه به عنوان یک عامل کلیدی مستقل که منجر به تومورهای خوش خیم و بدخیم شده و نیز باعث افزایش نرخ سرطان های دهان و حلق میشود، در دهه های اخیر در نظر گرفته شده است. علائم سرطان اوروفارنکس ممکن است شامل گلودرد طولانی مدت، گوش درد، گرفتگی صدا، تورم غدد لنفاوی، درد هنگام بلع و کاهش وزن غیرقابل توجیه باشد هر چند برخی افراد هیچ علامتی ندارند (۴، ۵).

ویروس های HPV مخاطی عمدتاً از طریق جنسی منتقل می شوند. با این وجود، این ضایعات در نوزادان و کودکان چه در مخاط دهان و چه در ناحیه تناسلی مشاهده شده که نشان دهنده الگوی انتقال غیرجنسی است. انتقال عمودی از طریق مادر به کودک بسیار مهم است زیرا عفونت منتقل شده می تواند برای مدت طولانی، بدون علامت باقی بماند. انتقال پری ناتال به عنوان محتمل ترین علت وجود HPV در نوزادان مطرح شده است. علاوه بر این، اگر نوزادان از مادران HPV مثبت به دنیا بیایند، خطر ابتلا به عفونت افزایش می یابد. مطالعاتی در مورد شیوع HPV در جمعیت‌های جوان‌تر انجام شده است، با این حال، یافته‌ها به دلیل معیارهای ورود، مانند سن گروه هدف، رویکردهای پیگیری، تعیین ژنوتیپ، میزان پاک‌سازی ویروسی/تداوم، ویژگی‌های موردی با تأثیر محتمل بر جذب HPV، نوع نمونه‌برداری و غیره متغیر است، که در همه مطالعات انجام نشده یا به طور جزئی مورد بررسی قرار نگرفته‌اند. مهمتر از آن، هیچ برنامه غربالگری برای HPV در میان کودکان به عنوان یک اقدام روتین وجود ندارد و بنابراین، داده های مرتبط با HPV در دوران نوزادی و کودکی کافی نیست. عفونت HPV در کودکان و نوجوانان در هر سنی شناسایی شده است. در این مطالعات متغیرهایی از جمله نوع زایمان، وضعیت HPV مادر در دوران بارداری، شیردهی و همچنین سن مورد بررسی قرار گرفته است. اگرچه اکثریت کودکان می‌توانند عفونت ویروسی را بدون مداخله از بین ببرند، مطالعات بعدی در برخی موارد میزان عفونت مداوم را نشان می‌دهد. شکی نیست که عفونت مداوم HPV نقش مهمی در پیشرفت برخی بدخیمی ها مانند سرطان دهانه رحم دارد. بنابراین، برآورد کلی این عفونت در جمعیت جوان و بحث در مورد عوامل خطر احتمالی می‌تواند به اتخاذ

استفاده از یک شی وجود نداشته است، اما نمی توان این احتمال را نادیده گرفت (۲۵). تجهیزات مورد استفاده در زمان معاینه زنان از خطر بالایی برای آلودگی برخوردار است (۲۶). علاوه بر این، در حین معاینه با تجهیزات، احتمال ریزتروما یا ریز ساییدگی نواحی تناسلی وجود دارد که مخاط را در برابر ورود HPV آسیب پذیر می کند. دی مارتینو و همکاران دریافتند که پوست ختنه گاه ۱۲٪ از جمعیت کودکان مذکر بدون سابقه روابط جنسی برای انواع پرخطر HPV مثبت بوده و حوله های مشترک یا سایر اشیاء را به عنوان منبع احتمالی انتقال پیشنهاد کردند (۲۷).

### شیوع HPV، ماندگاری و عوامل موثر بر آن در کودکان

از آنجایی که غربالگری HPV در بین کودکان یک اقدام روتین نیست، داده های HPV در دوران نوزادی و کودکی برای استنباط اپیدمیولوژیک کافی نمی باشد. در یک مطالعه طولی طراحی شده در کشور فنلاند، نمونه های دهانی ۳۳۱ کودک که از بدو تولد در مطالعه شرکت کرده بودند، طی ۹ ویزیت (میانگین زمان ۵۱،۹ ماه) مورد بررسی قرار گرفت. شیوع HPV دهانی برای کودکان از ۸،۷٪ (در طول یک ویزیت ۳۶ ماهه) تا ۲۲،۸٪ (در بدو تولد) متغیر بود و ۱۸ ژنوتیپ HPV شناسایی شد. HPV16 شایع ترین نوع عفونت پایدار بود و پس از آن HPV18، HPV33 و HPV6 نیز میزان بالایی از پایداری را نشان دادند. عفونت HPV دهانی پایدار (persistent infection) با سویه های پرخطر HPV برای کودکان با عفونت HPV دهانی مادر در بدو تولد و نیز سروکانورژن مادر برای HPV پرخطر در طول پیگیری همراه بود. عفونت HPV دهانی در مجموع ۹۹ کودک در طول پیگیری از بین رفت. از سوی دیگر، در مجموع ۱۴،۹٪ از کودکان عفونت دائمی HPV دهانی داشتند. میانگین زمان ماندگاری ۲۰،۶ ماه بود. شایع ترین نوع ویروس از نظر persistency، HPV16 بود که مدت زمان ماندگاری آن ۱۹،۸ ماه بود و پس از آن عفونت های چندگانه (زمان ماندگاری ۱۴،۲ ماه)، HPV18 (زمان ماندگاری ۱۱،۸ ماه)، HPV33 (زمان ماندگاری ۱۴،۲ ماه)، و HPV6 (زمان ماندگاری ۱۹،۷ ماه) قرار گرفتند. ۶ کودکی که در بدو تولد دارای چند نوع عفونت HPV بودند، در آخرین ویزیت نیز آنها را داشتند (۲۸).

یکی دیگر از شاخص های مطالعه HPV در جمعیت فنلاند، فالوآپ ۷۶ خانواده طی دو سال بود. آنها بالاترین میزان HPV

و سالپینگو اوفورکتومی (salpingo-oophorectomy) قرار گرفته اند، گزارش شده است (۱۵، ۱۶).

از سوی دیگر، در طول زایمان، تماس مستقیم جنین با سلول های آلوده به HPV دستگاه تناسلی مادر، عمدتاً واژن و دهانه رحم، می تواند منجر به انتقال پری ناتال شود. وجود زگیل تناسلی و تست HPV مثبت از نمونه های دهانه رحم مادران همراه با تست های مثبت از ملتحمه (conjunctival)، باکال، حلق و سواب تناسلی نوزادان حاکی از انتقال پری ناتال است (۱۷). در یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز که توسط Chatzistamatiou و همکاران انجام شد، اطلاعات ۴۴۶ جفت مادر و نوزاد مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. این مطالعه انتقال همگام (HPV type-concordant) را ارزیابی کرد و میزان انتقال پری ناتال ادغام شده (pooled) ۲۵٪ برآورد شد. علاوه بر این، خطر نسبی انتقال HPV در افرادی که سزارین شده اند نسبت به افرادی که از طریق واژینال زایمان کرده اند، به طور قابل توجهی کمتر بود. با این حال، زایمان سزارین بر خطر پاپیلوماتوز حنجره نوزادی برتری نداشت (۱۷).

مطالعات مروری انجام شده، انتقال HPV از پوست به پوست یا پوست به مخاط از طریق غیرجنسی را نشان می دهند. انتقال غیرجنسی می تواند از طریق hetero-inoculation، خودتلقیحی (autoinoculation)، یا از طریق وسایل (fomite) صورت گیرد (۱۸، ۱۹). hetero-inoculation عمدتاً در میان اعضای خانواده دیده می شود و انتقال می تواند از طریق بوسیدن و سایر تماس های غیرجنسی مانند تعویض پوشک، حمام کردن، یا نوازش رخ دهد. ماندگاری ویروسی در حفره دهان بسیار طولانی است (۱۹). بنابراین، زگیل های دهان و (به درجات کمتر) زگیل های دست می توانند بر انتقال تاثیر گذارند. علاوه بر انواع HPV پوستی و کم خطر، انواع HPV پرخطر مانند انواع ۱۶ و ۱۸ را می توان در این حالت انتقال داد (۲۰، ۲۱). Condyloma acuminatum گاهی اوقات در نوک پستان و آرئول یافت می شود که ممکن است باعث انتقال افقی HPV از مادر به نوزاد در طول شیردهی شود و می تواند بین شرکای جنسی بدون رابطه جنسی penetrative ایجاد شود (۲۲-۲۴).

اشیا نیز می توانند به عنوان یک راه ممکن برای انتقال افقی HPV در نظر گرفته شوند. HPV یک ویروس پایدار و مقاوم در برابر حرارت است که برای مدت طولانی روی سطوح باقی می ماند. تا به امروز، شواهد قطعی از عفونت HPV به دنبال

از چهل و نه نوزاد (۲۲,۴٪) در هنگام زایمان HPV قابل تشخیص داشتند (شش نوزاد HPV در سواب های باکال و پنج نوزاد HPV در آسپیراسیون نازوفارنکس و سه نوزاد HPV در نمونه بند ناف). همچنین، یک نوزاد عفونت جدید HPV بین ماه اول تا ششم زندگی را نشان داد. آنها نرخ انتقال عفونت از مادر به نوزاد را ۲۴,۵ درصد گزارش کردند (۳۵).

در بررسی دیگری در نوادای ایالات متحده، نمونه های بزاق جمع آوری شده از کلینیک دندانپزشکی کودکان ۲ تا ۱۱ ساله و نوجوانان مدرسه ۱۷-۱۲ ساله برای غربالگری HPV پرخطر مورد آزمایش قرار گرفت. هدف اصلی این مطالعه غربالگری کودکان و نوجوانان سالم در نوادا برای تشخیص انواع HPV دهانی پرخطر بود. نتایج این بررسی هر دو تایپ HPV16 و HPV18 را در زیرگروه کوچکی از بچه ها تشخیص داد (۳۶).

در بررسی انجام شده در هند، ۱۳۵ زن باردار و نوزادان آنها وارد مطالعه شدند. DNA HPV در ۳۸ مادر و ۱۴ نوزاد شناسایی شد. HPV نوع ۱۶ بالاترین میزان در هر دو گروه بود. همچنین، در بدو تولد، انتقال HPV از مادران آلوده به نوزادان ۱۸,۴۲ درصد برآورد گردید اما شواهدی بنفع حفاظت نوزادان از عفونت HPV با زایمان سزارین مشاهده نشد. در همه نوزادان آلوده به HPV، عفونت در عرض یک سال پاک شد (۳۷).

در یک مطالعه مروری، شیوع سرمی HPV در بین کودکان در سنین مختلف ۱۵ تا ۴۴ درصد و همچنین وجود HPV در پوست ختنه گاه کودکان بدون علامت ۱۷,۳ درصد بود. (۳۸, ۳۹).

تعداد کمی از مطالعات فالوآپ، HPV را در نوزادان از زایمان تا دوران کودکی دنبال کرده اند. Puranen و همکاران، ۹۸ کودک متولد شده از ۶۶ زن را پی گیری کردند. سواب باکال از کودکان گرفته شد و معاینات بالینی دهان انجام نیز انجام گرفت. سواب های دستگاه تناسلی مادران نیز از نظر DNA HPV آنالیز شدند. این کودکان از ۴ ماهگی تا ۱۱,۶ ساله بودند. سواب باکال در ۳۱ نمونه از ۹۸ نمونه (۳۱,۶٪) مثبت بود. تغییرات دهانی هیپرپلاستیک در ۲۲/۴ درصد از معاینات دهان کودکان مشاهده شد و یک کودک پاپیلوم داشت که از نظر HPV 16 مثبت بود. ۵۱ درصد از کودکان دارای DNA HPV بودند که با HPV DNA شناسایی شده در مادرانشان مطابقت داشت. HPV 16 و ۱۸، در ۸۰,۶ درصد از عفونت ها

را در ۶ ماهگی یافتند (۱۸٪ در نمونه های تناسلی و ۲۲٪ در دهان). در ۱۲ ماهگی، میزان HPV دهانی ۷ درصد کاهش یافت. تغییر در ایمنی نوزادان در ۶ ماهگی تایید شد. برای ارزیابی پویایی HPV در خانواده ها از تحلیل چند متغیره استفاده شد. تداوم حضور سویه های پرخطر در دهانه رحم مادر (پس از ۲۴ ماهگی)، ریسک فاکتور قوی برای اکتساب HPV دهانی در نوزادان بود. همچنین مادرانی که سواب های دهانی آنها برای HR-HPV شش ماه پس از زایمان مثبت بود، نوزادان شانس بالاتری برای حضور HPV در دستگاه تناسلی داشتند (۲۹).

میزان انتقال HPV در زنان بدون شواهد بالینی HPV به نوزادان آنها بین ۱ تا ۱۸ درصد گزارش شده است. در مطالعه ای نرخ انتقال HPV در نوزادانی که از زنان بدون شواهد بالینی HPV یا وجود HPV DNA متولد شده بودند، ۱ درصد گزارش گردید (۳۰). اسمیت و همکاران نرخ مشابهی از انتقال را در جمعیت مورد مطالعه خود که شامل ۲۰۳ نوزاد متولد شده از ۱۹۸ زن بودند، را یافتند. ، از ۲۰۳ نوزاد، دو نفر دارای HPV قابل تشخیص در سواب دهان یا تناسلی بودند (۳۱). در بررسی دیگری، HPV DNA در ۵٪ نوزادان متولد شده از ۱۹ زن که دارای سواب منفی دهانه رحم برای HPV بودند، شناسایی نمودند (۳۲). پاراکاین و همکاران، HPV را در سواب های باکال یا تناسلی در ۹٪ از نوزادان متولد شده از زنان بدون شواهد HPV در سواب های دهانه رحم با استفاده از PCR شناسایی کردند. شش هفته پس از تولد، این تعداد به ۱۸ درصد افزایش یافت (۳۳).

آلبریکو و همکاران، سواب های دهانه رحم را از زنان باردار در هر سه ماهه بارداری ارزیابی نمودند. اگرچه هیچ تفاوتی در تشخیص HPV بر اساس سن حاملگی یافت نشد، اما پیشنهاد گردید که بار ویروسی با انتقال عفونت به نوزادان مرتبط است (۳۴). کای و همکاران، ۱۵ زن باردار را که برای HPV 16 مثبت بودند مورد مطالعه قرار دادند، نوزادان هشت نفر از این جمعیت، برای HPV DNA در بدو تولد مثبت بودند. شایان ذکر است این ۸ زن، بار ویروسی بالاتری در مقایسه با سایر جمعیت مورد مطالعه داشتند (۳۴).

رومبالدی و همکاران، سواب دهانه رحم مادران و نمونه های نازوفارنکس نوزادان را برای تعیین میزان انتقال HPV مادر بررسی کردند. ۶۳ جفت مادر/ نوزاد مورد مطالعه قرار گرفتند. چهل و نه (۵۴,۹٪) نفر از این زنان دارای HPV DNA قابل تشخیص بودند که ۵۴,۹٪ آنها ژنوتیپ پرخطر بودند. یازده نفر

عمودی کمتر مطرح است (۴۴، ۴۵). پاپیلوم سنگفرشی دهان شایع ترین ضایعه خوش خیم دهان مرتبط با HPV در کودکان و بزرگسالان است (۴۶، ۴۷). آنها برآمدگی های اغزوفیتی هستند که بسته به درجه کراتینه شدن ممکن است قرمز، صورتی یا سفید به نظر برسند. HPV DNA در ۶۸ درصد از پاپیلوم های سنگفرشی دهان شناسایی شده است (۴۸). بیماری هک (Heck's disease) که به عنوان هیپرپلازی اپیتلیال کانونی (FEH) نیز شناخته می شود، یک اختلال دهانی غیرشایع و خوش خیم است که با انواع HPV 13، ۳۲ یا هر دو مرتبط است.

ضایعات مخاطی بدخیم در کودکان ناشایع است، زیرا ممکن است وقوع آن حدود ۵ سال (در افراد دارای نقص ایمنی) تا ۳۰ سال پس از عفونت HPV طول بکشد در حالی که هیچ گزارشی از نئوپلاسم های مربوط به HPV در دهانه رحم کودکان وجود ندارد، دیسپلازی دهانه رحم، ضایعات پره نئوپلاستیک و شاید حتی نئوپلاستیک می تواند بیشتر در کودکان یا نوجوانان دارای نقص ایمنی رخ دهد (۴۹). به طور کلی، سرطان دهان و حلق در کودکان شایع نیست. با این حال، چندین مورد از SCC مرتبط با HPV در حفره دهان و اوروفارنکس کودکان گزارش شده است (۵۰، ۵۱).

پاپیلوماتوز تنفسی عود کننده نوجوانان (JRRP) یک بیماری نادر است که عمدتاً توسط HPV 6 و ۱۱ ایجاد می شود. این بیماری به صورت رشد مکرر پاپیلوم ها در دستگاه تنفسی فوقانی، معمولاً در کودکان ۲ تا ۶ ساله ظاهر می شود (۵۲، ۵۳). بیماران مبتلا به JRRP ممکن است گرفتگی صدا (شایع ترین تظاهرات)، گریه ضعیف، حالات خفگی را نشان دهند. زگیل تناسلی خارجی قابل مشاهده در مادر به شدت با JRRP مرتبط است (۵۴، ۵۵). اکثر کودکان مبتلا به JRRP افرادی هستند که از طریق زایمان واژینال از مادران جوان متولد شدند، فرزندان اول بوده و مادران غیر واکسینه داشتند (۵۶).

پاپیلوم ملتحمه یک تومور خوش خیم است که به آهستگی پیشرونده است و مسئول ۱۰-۱ درصد ضایعات ملتحمه در کودکان و نوجوانان شناخته می شود. با این حال، شیوع آن در بزرگسالان فعال جنسی ۲۰ تا ۴۰ سال بیشتر است. مسیر انتقال در نوزادان عمدتاً از طریق زایمان طبیعی است. با این حال، خود تلقیحی و انتقال جنسی از راه های انتقال غالب در کودکان بزرگتر و نوجوانان می باشد (۵۷).

رتینوبلاستوما شایع ترین بدخیمی داخل چشمی در بین کودکان است و در صورت عدم درمان، کشنده است. فرض بر

شناسایی شدند. این مطالعه نشان داد که HPV منتقل شده از طریق پری ناتال می تواند برای مدتی باقی بماند (۴۰). ۶۲ نوزاد و ۶۱ مادر در طی یک دوره شش ماهه توسط Cason و همکارانش پیگیری شدند. نمونه از دهانه رحم و واژن مادران، و سایت های دهانی و ژنیتال نوزادان در ۲۴ ساعت اول زندگی، شش هفته پس از زایمان و شش ماهگی گرفته شد. HPV 16 در ۶۸،۸٪ مادران و تایپ ۱۸ در ۲۱،۳٪ از زنان شناسایی شد. هنگامی که DNA از سواب های دهان و تناسلی گرفته شد (در ۲۴ ساعت)، حدود نیمی از نوزادان HPV 16 مثبت، ۱۶٪ از نوزادان برای HPV 18 مثبت بودند، و ۹،۶٪ نیز از نظر هر دو HPV 16 و ۱۸ مثبت بودند. ۶ هفته بعد، ۶۶،۶٪ از نوزادان HPV 16 مثبت (۲۱ مورد از این نوزادان در بدو تولد مثبت بودند)، ۱۷،۹٪ برای HPV 18 مثبت، و ۷،۶٪ هر دو HPV 16 و ۱۸ مثبت بودند. در شش هفته، میزان تداوم HPV 16، ۵۱٪ بود. به فاصله ۶ ماه، ۱۷ نوزاد برای پیگیری در دسترس بودند که ۸۳ درصد ماندگاری برای HPV 16 داشتند. یکی از پنج نوزاد (۲۰٪) در پیگیری ۶ ماهه از نظر HPV 18 مثبت بود (۳۱).

#### تظاهرات شایع عفونت HPV در کودکان

یکی از شایع ترین تظاهرات HPV، verruca vulgaris است که به عنوان زگیل معمولی نیز شناخته می شود. زگیل معمولاً یک پاپول منفرد با سطح زبر است که معمولاً در پشت دست ها، انگشتان یا زانوها ایجاد می شود اما می تواند در هر قسمتی از بدن از جمله حفره دهان و اندام تناسلی ظاهر شود. این عارضه در کودکان سنین مدرسه شایع است (۴۱، ۴۲).

زگیل های تناسلی که توسط HPV ایجاد می شوند، معمولاً شامل تایپ های ۶ و ۱۱ هستند، اگرچه بیش از ۳۰ تایپ دیگر نیز می توانند مسئول این بیماری باشند. هر چند شیوع زگیل تناسلی در کودکان بسیار کمتر از بزرگسالان است، از سال ۱۹۹۰، شیوع این موارد روند افزایشی نشان داده است. زگیل های تناسلی در کودکان یک موضوع بحث برانگیز است زیرا می تواند از طریق جنسی یا غیر جنسی منتقل شود (۴۳).

Condyloma acuminata زگیل های ناحیه آنونژیتال هستند که معمولاً به صورت پلاک ها یا پاپول های رنگدانه ای ظاهر می شوند و گاهی اوقات ظاهری به شکل گل کلم دارند. آنها معمولاً در ناحیه تناسلی هستند اما ممکن است به ندرت در حفره دهان نیز بروز کنند. با توجه به دوره کمون طولانی (سه هفته تا هشت ماه)، تعیین نحوه انتقال امری مشکل است. با این حال، هر چه کودک بزرگتر باشد، احتمال انتقال

HPV می تواند در حفره دهان باقی مانده و تغییرات بالینی مشخصه HPV را مدت ها پس از زایمان ایجاد نماید. عفونت HPV می تواند منجر به عوارض شدید در مادران و فرزندان آنها شود. شیوع HPV در سراسر جهان در میان زنان باردار بالا است و مادران و فرزندان را در کوتاه مدت و درازمدت تحت تاثیر قرار می دهد. مثبت بودن HPV و برخی از پیامدهای نامطلوب بارداری به طور قابل توجهی با یکدیگر مرتبط هستند. از سوی دیگر، عدم تطابق کامل تایپ های ویروسی والد/کودک نیازمند بررسی های بیشتر و مطالعات خانوادگی در جمعیت های بزرگتر می باشد. طیف گسترده ای از تظاهرات این عفونت برای کودکان، از نوزادی تا کودکی، گزارش شده است. مطالعات آتی برای ارزیابی و follow up بروز ضایعات مرتبط با HPV در کودکان مهم است. علاوه بر این، مانیتورینگ HPV برای کودکانی که مادر مبتلا به عفونت های پرخطر HPV دارند نیز ضروری به نظر می رسد.

این است که HPV، به ویژه HPV 16 و ۱۸، ممکن است عامل خطر این بیماری نیز باشد زیرا این انواع، حاوی پروتئین غیرفعال کننده pRB هستند. مطالعات متعددی برای ارزیابی این فرضیه انجام شده و از آنجایی که HPV در نمونه های رتینوبلاستوما از ۰٪ تا ۸۲٪ شناسایی شده، برخی مطالعات به احتمال ارتباط بین HPV و رتینوبلاستوما اشاره کرده اند ولی این مورد هنوز اثبات نشده است (۴۳).

#### نتیجه گیری

با توجه به شیوع HPV در جمعیت کودکان، بررسی نحوه انتقال ویروس به نوزاد به همراه ارتباط بالینی مهم است. در حالی که میزان دقیق انتقال مشخص نشده است، واضح است که HPV می تواند در طول فرآیند زایمان منتقل شود. همچنین این احتمال وجود دارد که HPV از طریق تماس جنسی یا غیرجنسی به نوزاد منتقل شود. چندین مطالعه نشان داده اند که HPV می تواند در دوره نوزادی به دست آید و در برخی از نوزادان HPV می تواند تا ۲۶ ماه باقی بماند.

## REFERENCE

۱. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(11): ۱۶-۱۸۰۸
۲. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190(12):2077-87.
۳. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Current cancer drug targets*. 2007;7(1):79-89.
۴. Magalhães GM, Vieira EC, Garcia LC, De Carvalho-Leite MdLR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2021;96(1):1-16.
۵. Maghiar L, Sandor M, Sachelarie L, Bodog R, Hunyadi A. Skin Lesions Caused by HPV—A Comprehensive Review. *Biomedicines* [Internet]. 2024; 12(9).
۶. Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents. *European journal of pediatrics*. 2009;168(3):267-73.
۷. LaCour DE, Trimble C. Human papillomavirus in infants: transmission, prevalence, and persistence. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2012;25(2):93-7.
۸. LaCour DE, Trimble C. Human Papillomavirus in Infants: Transmission, Prevalence, and Persistence. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2012;25(2):93-7.
۹. Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2000;11(2):259-74.
۱۰. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2017;43(3):429-35.
۱۱. Zgura AF, Bratila E, Vladareanu S. Transplacental Transmission of Human Papillomavirus. *Maedica*. 2015;10 (2) : 159-62 .
۱۲. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66368.
۱۳. Lyu Z, Feng X, Li N, Zhao W, Wei L, Chen Y, et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):714.
۱۴. Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2010;118(6-7):494-509.
۱۵. Giordano G, D'Adda T, Gnetti L, Froio E, Merisio C, Melpignano M. Detection of human papillomavirus in organs of upper genital tract in women with cervical cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2006;16(4):1601-7.
۱۶. Ip SM, Wong LC, Xu CM, Cheung AN, Tsang PC, Ngan HY. Detection of human papillomavirus DNA in malignant lesions from Chinese women with carcinomas of the upper genital tract. *Gynecologic oncology*. 2002;87 (1) : 104-11 .
۱۷. Chatzistamatiou K, Sotiriadis A, Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission - A meta-analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;36(1):10-4.
۱۸. Petca A, Borisilavski A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Experimental and therapeutic medicine*. 2020;20(6):186.
۱۹. Benjamin LT, Levy M, Ofori A. *Condylomata acuminata (anogenital warts) in children*. UpToDate Waltham: UpToDate. 2014.

- . ۲۰ Pierce Campbell CM, Kreimer AR, Lin HY, Fulp W, O'Keefe MT, Ingles DJ, et al. Long-term persistence of oral human papillomavirus type 16: the HPV Infection in Men (HIM) study. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2015;8(3):190-6.
- . ۲۱ Rautava J, Willberg J, Louvanto K, Wideman L, Syrjänen K, Grénman S, et al. Prevalence, genotype distribution and persistence of human papillomavirus in oral mucosa of women: a six-year follow-up study. *PLoS One*. 2012;7(8):e42171.
- . ۲۲ Cason J, Rice P, Best JM. Transmission of cervical cancer-associated human papilloma viruses from mother to child. *Intervirolgy*. 1998;41(4-5):213-8.
- . ۲۳ Zhang L-W, Wang W-J, Li C-H, Xu L, Liu X-Y, Zheng L, et al. A case of condyloma acuminatum on the nipple detected via dermoscopy. *International Journal of Dermatology and Venereology*. 2020;3(2):125-6.
- . ۲۴ Saeki Y, Sato S, Okajima K, Ando N, Saeki H, Kawase M, et al. Condyloma acuminatum of the nipple and areola. *International journal of dermatology*. 2014;53(3):e171-2.
- . ۲۵ Ryndock EJ, Meyers C. A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus? Expert review of anti-infective therapy. 2014;12(10):1165-70.
- . ۲۶ Galloway C, Miranda E, Schaefer S, Catarino R, Jacot-Guillarmod M, Menoud PA, et al. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. *Sexually transmitted infections*. 2016;92(1):19-23.
- . ۲۷ de Martino M, Haitel A, Wrba F, Schatzl G, Klatte T, Waldert M. High-risk human papilloma virus infection of the foreskin in asymptomatic boys. *Urology*. 2013;81(4):869-72.
- . ۲۸ Syrjänen S, Rintala M, Sarkola M, Willberg J, Rautava J, Koskimaa H, et al. Oral Human Papillomavirus Infection in Children during the First 6 Years of Life, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(3):759-66.
- . ۲۹ Rintala MA, Grénman SE, Puranen MH, Isolauri E, Ekblad U, Kero PO, et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):376-81.
- . ۳۰ Watts DH, Koutsky LA, Holmes KK, Goldman D, Kuypers J, Kiviat NB, et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: results from a prospective cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(2):365-73.
- . ۳۱ Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Swarnavel S, Wang D, Haugen TH, et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission. *Sexually transmitted diseases*. 2004;31(1):57-62.
- . ۳۲ Fredericks BD, Balkin A, Daniel HW, Schonrock J, Ward B, Frazer IH. Transmission of human papillomaviruses from mother to child. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 1993;33(1):30-2.
- . ۳۳ Pakarian F, Kaye J, Cason J, Kell B, Jewers R, Derias NW, et al. Cancer associated human papillomaviruses: perinatal transmission and persistence. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1994;101(6):514-7.
- . ۳۴ Alberico S, Pinzano R, Comar M, Toffoletti F, Maso G, Ricci G, et al. [Maternal-fetal transmission of human papillomavirus]. *Minerva ginecologica*. 1996;48(5):199-204.
- . ۳۵ Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Perinatal transmission of human papilomavirus DNA. *Virology journal*. 2009;6:83.
- . ۳۶ Flake C, Arafa J, Hall A, Ence E, Howard K, Kingsley K. Screening and detection of human papillomavirus (HPV) high-risk strains HPV16 and HPV18 in saliva samples from subjects under 18 years old in Nevada: a pilot study. *BMC oral health*. 2012;12:43.
- . ۳۷ Sarmistha Bandyopadhyay SS, \*Lakshmi Majumdar, Ramdas, Chatterjee. Human Papillomavirus Infection Among Indian Mothers and Their Infants. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2003.
- . ۳۸ Cason J, Mant CA. High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2005;32 Suppl 1:S52-8.
- . ۳۹ Lee B, Lee SW, Kim DI, Kim JH. HPV prevalence in the foreskins of asymptomatic healthy infants and children: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):7050.



- . ۴۰ Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjänen K, Syrjänen S. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(2):694-9.
- . ۴۱ Leto M, Santos Júnior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2011;86(2):306-17.
- . ۴۲ van Haalen FM, Bruggink SC, Gussekloo J, Assendelft WJ, Eekhof JA. Warts in primary schoolchildren: prevalence and relation with environmental factors. *The British journal of dermatology*. 2009;161(1):148-52.
- . ۴۳ Tomecka P, Karwowska A, Kuźnicki J, Skinderowicz K, Wojno A, Markut K, et al. HPV Infection in Children and Adolescents—A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2025; 14(7).
- . ۴۴ Costa-Silva M, Fernandes I, Rodrigues AG, Lisboa C. Anogenital warts in pediatric population. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017;92(5):675-81.
- . ۴۵ Jayasinghe Y, Garland SM. Genital warts in children: what do they mean? *Archives of disease in childhood*. 2006;91(8):696-700.
- . ۴۶ Betz SJ. HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review. *Head and neck pathology*. 2019;13(1):80-90.
- . ۴۷ Frigerio M, Martinelli-Kläy CP, Lombardi T. Clinical, histopathological and immunohistochemical study of oral squamous papillomas. *Acta odontologica Scandinavica*. 2015;73(7):508-15.
- . ۴۸ Ward KA, Napier SS, Winter PC, Maw RD, Dinsmore WW. Detection of human papilloma virus DNA sequences in oral squamous cell papillomas by the polymerase chain reaction. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1995;80(1):63-6.
- . ۴۹ Balarezo FS, Joshi VV. Proliferative and neoplastic disorders in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Advances in anatomic pathology*. 2002;9(6):360-70.
- . ۵۰ Lee NV, Kang ETB, Senger C, Poh CF. Oral cancer in a 5-year-old boy: a rare case report and review of literature. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2020;130(1):e10-e9.
- . ۵۱ Joos B, Joos N, Bumpous J, Burns C, French CA, Farghaly H. Laryngeal squamous cell carcinoma in a 13 year-old child associated with human papillomaviruses 16 and 18: a case report and review of the literature. *Head and neck pathology*. 2009;3(1):37-41.
- . ۵۲ Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, Hampson IN. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010;74(1):7-14.
- . ۵۳ Seedat RY. Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Diagnosis and Management - A Developing Country Review. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. 2020;11:39-46.
- . ۵۴ Quick CA, Watts SL, Krzyzek RA, Faras AJ. Relationship between condylomata and laryngeal papillomata. Clinical and molecular virological evidence. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1980;89(5 Pt 1):467-71.
- . ۵۵ Amiling R, Meites E, Querec TD, Stone L, Singh V, Unger ER, et al. Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis in the United States, Epidemiology and HPV Types-2015-2020. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2021;10(7):774-81.
- . ۵۶ Lépine C, Voron T, Berrebi D, Mandavit M, Nervo M, Outh-Gauer S, et al. Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Aggressiveness: In Situ Study of the Level of Transcription of HPV E6 and E7. *Cancers*. 2020;12(10).
- . ۵۷ Theotoka D, Morkin MI, Galor A, Karp CL. Update on Diagnosis and Management of Conjunctival Papilloma. *Eye and vision (London, England)*. 2019;6:18.