



ORIGINAL

La infección orofaríngea neonatal por VPH en nuestro medio



Jesús Joaquín Hijona Elósegui^{a,*}, María Soledad Sánchez Torices^b,
Ana Cristina Fernández Rísquez^a, Juan Francisco Expósito Montes^c
y Antonio Luis Carballo García^a

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Materno-Infantil, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^b Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Materno-Infantil, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Materno-Infantil, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

Recibido el 15 de septiembre de 2021; aceptado el 26 de diciembre de 2021

Disponibile en Internet el 13 de mayo de 2022

PALABRAS CLAVE

Virus del papiloma humano;
Perinatal;
Transmisión vertical;
Orofaringe

Resumen

Introducción: Aunque la infección por el virus del papiloma humano (VPH) es considerada esencialmente como una enfermedad de transmisión sexual, los recién nacidos expuestos al virus durante el período perinatal pueden también contraer la infección por mecanismos que aún no se conocen con exactitud. Con la presente investigación pretendemos profundizar en el estudio de la infección orofaríngea neonatal por VPH, tratando de establecer su frecuencia, los mecanismos preponderantes de contagio y la persistencia en los dos primeros años de vida.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo de una cohorte de recién nacidos por parto vaginal cuyas madres eran portadoras de VPH en el tracto genital inferior en el momento del parto. Se determinó la presencia del virus en líquido amniótico, sangre venosa de cordón y orofaringe neonatal en todos los casos, manteniendo un seguimiento microbiológico de los neonatos colonizados por VPH hasta los dos años de vida.

Resultados: La tasa de colonización orofaríngea por VPH al nacimiento fue del 58,24%. Para el seguimiento realizado de 24 meses las proporciones de aclaramiento y de persistencia viral en la orofaringe neonatal fueron del 94,34 y del 5,66%, respectivamente.

Conclusiones: Los resultados de nuestra serie hacen suponer que, aunque frecuente en el parto, la colonización orofaríngea neonatal es un proceso generalmente autolimitado, cuyo principal mecanismo infectivo es la transmisión vertical transvaginal e intraparto. Aunque la mayoría de estas colonizaciones son transitorias y asintomáticas, la trascendencia clínica de los casos de persistencia viral sigue siendo un enigma.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesushijona@gmail.com (J.J. Hijona Elósegui).

KEYWORDS

Human papillomavirus; Perinatal; Vertical transmission; Oropharynx

Neonatal oropharyngeal infection by HPV in our area**Abstract**

Introduction: Although infection by human papillomavirus (HPV) is mainly considered a sexually transmitted disease, newborns exposed to the virus in the perinatal period can also be infected through mechanisms that are not yet fully understood. The aim of our study was to increase our understanding of neonatal oropharyngeal infection by HPV, trying to establish its frequency, mechanisms of infection and persistence through age 2 years.

Material and methods: We conducted a prospective, observational and descriptive study in a cohort of neonates born vaginally whose mothers carried HPV in the lower genital tract at the time of delivery. Tests for detection of HPV in amniotic fluid, venous cord blood and oropharyngeal secretions were performed in every neonate, and we conducted microbiological follow-up of infants colonized by HPV up to age 2 years.

Results: The prevalence of oropharyngeal colonization at birth was 58.24%. In the 24-month follow-up, the proportions of clearance and persistence of HPV in the oropharynx were 94.34% and 5.66%, respectively.

Conclusions: The results of this case series suggest that neonatal oropharyngeal colonization by HPV, while frequent in the postpartum period, is usually a self-limited process, and the main mechanism of infection is transvaginal intrapartum vertical transmission. Although colonization in most neonates is transient and asymptomatic, the clinical significance of persistent carriage remains unknown.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en la humanidad¹. Aunque habitualmente compromete a adultos jóvenes a nivel anogenital, puede también afectar a otras regiones anatómicas distantes, como la cavidad oral, la faringe o la laringe, a cualquier edad de la vida².

Durante años el interés por la infección por VPH ha sido privativo de sus implicaciones sobre el cáncer de cuello uterino. Sin embargo, la evidencia de nuevos órganos diana para la acción patológica del virus y el progresivo aumento en la incidencia de ciertas patologías mediadas por el virus, algunas de ellas durante la infancia, han hecho que el interés en el estudio de la infección por VPH alcance una nueva dimensión³.

Nuestro conocimiento actual sobre las causas, la frecuencia y las implicaciones clínicas de la infección orofaríngea perinatal por VPH es aún limitado. Con nuestra investigación pretendemos profundizar en el estudio de la dicha entidad.

Los objetivos principales que perseguimos son:

1. Establecer cuál es la tasa de colonización orofaríngea perinatal por VPH en los recién nacidos mediante parto vaginal cuyas madres son portadoras asintomáticas de dicho germen en el tracto genital inferior en el momento del parto.
2. Establecer las tasas de infección orofaríngea persistente por VPH a los 12 y 24 meses de vida.
3. Explorar la fracción de colonizaciones orofaríngeas por VPH que no puede ser atribuida al paso del feto por un canal de parto contaminado por VPH.

Material y métodos

Para alcanzar los objetivos propuestos se puso en marcha un estudio observacional, descriptivo y prospectivo para una cohorte de recién nacidos alumbrados por vía vaginal y cuyas madres eran portadoras de VPH en su tracto genital en el momento del parto.

En ella se evaluó en el momento del parto la presencia de VPH en secreciones cervicovaginales maternas, líquido amniótico, sangre venosa de cordón y orofaringe neonatal. Posteriormente, ya durante el periodo de seguimiento, se realizaron tres determinaciones de ADN-VPH en las secreciones orofaríngeas de los recién nacidos colonizados por VPH en el parto. La primera a los 7-10 días del nacimiento, la segunda a los 12 meses del mismo y la tercera a los 24 meses. Se realizaron, por tanto, observaciones repetidas en el tiempo a una misma cohorte de pacientes colonizados, con seguimiento caso a caso de los resultados obtenidos.

Se consideraron como posibles candidatas a estudio todas las embarazadas a término atendidas por proceso de parto en nuestro centro, siempre que presentaran el antecedente reciente de positividad para VPH en el test de captura híbrida realizado en el programa de cribado de cáncer de cuello uterino y que no presentaran lesiones orgánicas asociadas a la infección por VPH en el canal blando del parto. El parto tendría lugar mediante inducción electiva por motivos obstétricos diferentes al de la rotura prematura de membranas, y la expulsión fetal debía ser, en todos los casos, transvaginal.

El cribado poblacional de cáncer de cuello de útero en Andalucía incluye a todas las mujeres con una edad comprendida entre los 25 y los 65 años.

Se excluyeron para la participación los embarazos complicados por una rotura prematura de membranas, así como las embarazadas que padecían inmunosupresión, o que estaban recibiendo tratamiento con sustancias capaces de modificar el ciclo de replicación viral.

El motivo por el que se descartaron para estudio los casos de rotura prematura de membranas era tratar de evitar sesgos derivados de una posible colonización fetal anteparto inadvertida, adquirida de modo ascendente transcervical, así como el posible «efecto de lavado» que la hidrorrea pudiera ejercer sobre un VPH presente en el tracto genital inferior materno.

En cuanto al procedimiento para la recogida de muestras, la toma de secreción endocervical materna fue realizada en cada una de las embarazadas durante su fase latente de parto, previamente a que se produjera la rotura de membranas. La muestra de líquido amniótico se obtuvo mediante la práctica de una amniorrexis artificial guiada por amnioscopia estéril. Una vez producida la expulsión fetal por vía vaginal, en cada uno de los casos se tomó una muestra de sangre de la vena umbilical mediante punción del cordón pinzado (con material estéril, y previa limpieza de su superficie con suero estéril para evitar posibles contaminaciones). Por último, se procedió a recoger una muestra de las secreciones orofaríngeas del neonato en los minutos inmediatamente posteriores a su nacimiento, muestreo que fue repetido entre los 7 y los 10 días posteriores al parto, a los 12 meses del mismo y a los 24 meses.

Tanto en las muestras de líquido amniótico como en las de sangre venosa de cordón se despreciaron las primeras fracciones de líquido vertidas con la punción, para minimizar el riesgo de contaminación muestral con secreciones maternas.

El motivo por el que se decidió realizar un muestreo en la vena umbilical y no en una de las dos arterias fue que a nivel intrauterino la vena umbilical se comporta como vaso que perfunde al feto y, por lo tanto, es el lugar óptimo para estudiar la posible transferencia hematogena materno-fetal de VPH.

En cuanto a las muestras de orofaringe, se obtuvieron frotando firmemente el dorso de la lengua, la parte mucosa de las mejillas, el paladar duro y las paredes faríngeas utilizando un solo hisopo seco.

Con respecto al cálculo de tamaño muestral, es importante señalar que se desconoce el porcentaje de embarazadas colonizadas por VPH en nuestro medio. No se dispone de estimaciones locales, regionales ni tan siquiera nacionales que permitan inferir dicha prevalencia, por lo que, asumiendo como equiparables para nuestro medio las escasas tasas publicadas al respecto en Europa^{2,5}, la población de estudio en nuestro medio podría oscilar entre las 200 y las 300 embarazadas/año. Con el tamaño muestral seleccionado (n=90), realizando un muestreo aleatorizado representativo, se podría asumir un error máximo estimativo del 8,66% para un nivel de confianza del 95%.

Las muestras fueron procesadas de acuerdo a las recomendaciones del Servicio de Microbiología de nuestro centro. Se aplicaron técnicas moleculares de PCR con microarrays (estándar GP5+/GP6+ e inmunoanálisis enzimático EIA) para determinar la presencia o la ausencia de ADN viral en cada una de las muestras, así como el serotipo viral

al que dicho ADN correspondía (GP5+/GP6+ bio PCR-EIA, Labo Bio-Medical Products, Rijswijk, Países Bajos).

Toda la fase de diseño y ejecución de la investigación fue controlada por parte de un especialista en metodología y análisis estadístico, desvinculado del grupo de trabajo. Asimismo, todo el proceso gozó de la supervisión y de la correspondiente aprobación por parte del Comité de Ética en la Investigación de nuestro centro.

Resultados

De las 117 embarazadas candidatas a estudio, 90 reunieron los criterios exigibles para formar parte de él. Los 27 casos excluidos para estudio correspondieron a 17 embarazadas en las que el parto tuvo lugar mediante cesárea y 10 casos en los que las observaciones fueron incompletas por pérdidas en el seguimiento neonatal.

La edad media de las madres fue de 34,91 años, para un rango de 31-39 años.

En el momento del parto pudo identificarse la presencia de ADN viral en el endocervix de las 90 participantes, encontrándose 11 casos de colonización múltiple (definida como la presencia de tres o más serotipos de VPH simultáneamente). Se realizaron 129 aislamientos de serotipo a partir de las 90 muestras endocervicales, 9 en las muestras de líquido amniótico, 6 en sangre venosa de cordón y 83 en las tomas de exudado orofaríngeo neonatal.

Con respecto a los 9 aislamientos de serotipo realizados en las muestras de líquido amniótico, provenían de 7 casos, lo que supone que aproximadamente el 7,77% de las madres colonizadas en su tracto genital inferior presentaban también VPH en el amnios. En cuanto a las muestras de sangre venosa de cordón, se realizaron 6 aislamientos de serotipo en 5 pacientes distintas.

Todos los casos positivos para VPH en sangre de vena umbilical resultaron también positivos en líquido amniótico, con una concordancia absoluta en cuanto a número de aislamientos y serotipo. No ocurrió igual con respecto a las colonizaciones endocervicales maternas, pues en uno de los casos no se pudo aislar en el endocervix uno de los serotipos de VPH aislados tanto en el líquido amniótico como en la sangre venosa de cordón.

En lo que respecta a la colonización orofaríngea neonatal por VPH en el momento del parto, pudo realizarse aislamiento viral en 53 de los 91 neonatos, lo que supone una tasa de colonización orofaríngea del 58,24%. Uno de los embarazos estudiados fue gemelar, biamniótico bicorial, con ambos fetos colonizados por VPH-16.

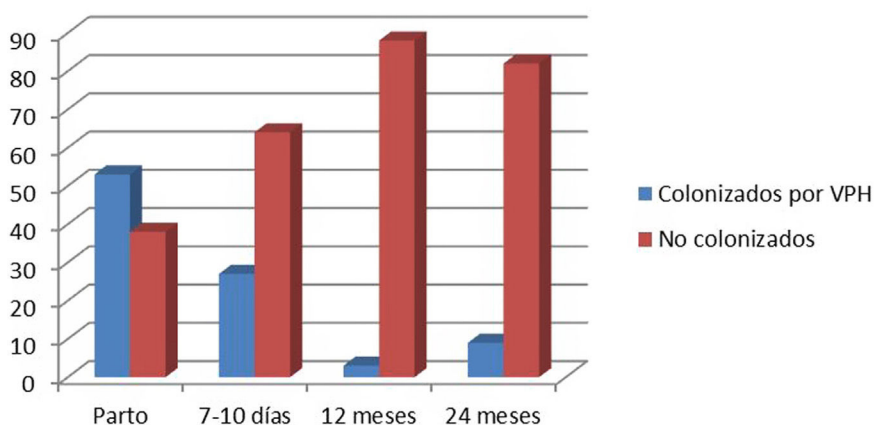
La frecuencia y la distribución de los serotipos de VPH aislados en el momento del parto en las diversas localizaciones estudiadas pueden resumirse en la [tabla 1](#).

En los 53 pares de observaciones madre/hijo en que se detectó VPH en la orofaringe neonatal hubo concordancia completa en cuanto al número y al serotipo de virus aislados en 44 casos. En 8 casos hubo discordancia entre pares, provocada por la ausencia en la orofaringe neonatal de parte de los serotipos de VPH aislados en el endocervix materno. Hubo también un caso de discordancia por pares entre madre e hijo derivado de la presencia de VPH-35 en la orofaringe neonatal, sin evidencia de tal colonización en el endocervix materno. En este caso pudo aislarse VPH-35 tanto en la

Tabla 1 Número de aislamientos de ADN-VPH en el momento del parto para las distintas localizaciones estudiadas

	Endocérvix materno	Líquido amniótico	Sangre de cordón	Orofaringe neonatal
VPH-6	31	2	0	22
VPH-11	12	1	1	7
VPH-16	39	2	2	29
VPH-18	17	2	2	13
VPH-31	8	0	0	3
VPH-35	7	1	1	2
VPH-38	5	1	0	2
VPH-52	3	0	0	2
Otros	7	1	0	3

Evolución de la cohorte

**Figura 1** Evolución de la cohorte.

orofaringe neonatal como en el líquido amniótico y en la sangre venosa de cordón.

Los aislamientos orofaríngeos de VPH en aquellos casos donde hubo colonización amniótica y cordonal fueron concordantes entre sí al 100% en número de aislamientos y en serotipo en lo que respecta a las muestras orofaríngea, cordonal y amniótica. Sin embargo, y como antes se señaló, hubo un caso en el que no se pudo aislar en el endocérvix materno uno de los serotipos de VPH aislados en la orofaringe, en el líquido amniótico y en la sangre venosa de cordón.

De los 53 recién nacidos identificados como «colonizados/infectados» al nacimiento, solo 27 (el 50,94%) mantenían tal condición a los 7-10 días del mismo, mientras que al año solo 3 niños (el 5,66%) presentaban evidencia de colonización por VPH.

En el seguimiento realizado a los 12 meses del parto no se produjeron aislamientos virales diferentes a los existentes en el momento inicial de la observación. Hubo aclaramientos totales o parciales en la colonización orofaríngea por VPH, pero en ningún caso se pudo objetivar una nueva infección/colonización posnatal por VPH. El grupo de casos (n = 3) caracterizado por persistencia viral a los 12 meses del parto vino definido por madres colonizadas a nivel endocervical por entre 3 y 5 serotipos, sin aislamiento amniótico ni hematológico de VPH y con el serotipo 16 como germen más

prevalente (se aislaron en total 5 serotipos: tres VPH-16, un VPH-11 y un VPH-6). Todos los casos eran varones positivos para VPH-16 y uno presentaba además positividad para ADN-VPH de los serotipos 6 y 11.

En la observación realizada a los 24 meses del nacimiento se encontraron 14 aislamientos orofaríngeos de ADN-VPH, procedentes de 9 niños. En este grupo se encontraban los 3 casos que en el control de los 12 meses presentaban positividad para VPH y que mantenían los mismos serotipos, y 6 nuevos casos que en los controles de PCR realizados el año previo habían resultado negativos.

En la [figura 1](#) se resumen los datos de colonización orofaríngea perinatal observados durante el seguimiento.

En el historial clínico de estos 6 nuevos colonizados por VPH no figuraban consultas por la clínica de disnea, disfonía, lesiones cutáneo-mucosas ni otra sintomatología que sugiriera infección aguda por VPH.

Discusión

Los hallazgos de nuestra serie sugieren que hasta el 60% de las madres portadoras de VPH en su tracto genital inferior transmitirán dicha colonización a su hijo durante el parto. De los recién nacidos colonizados, solo el 6% desarrollarán una infección orofaríngea persistente, pero el pronóstico de dicha condición es aún incierto.

Aunque diversos estudios han confirmado que los recién nacidos expuestos al VPH en el período perinatal pueden contraer la infección e incluso desarrollar síntomas asociados a ella⁴, se desconocen los mecanismos concretos a través de los cuales esta se produce.

Se ha especulado con la posibilidad de que la transmisión vertical de VPH dependa del paso fetal por un canal de parto contaminado, de una colonización transcervical ascendente⁵ o incluso de un paso transplacentario del virus^{4,6,7}. Aun así, algunos autores sugieren la posibilidad de que dicha infección se produzca de modo peri-concepcional⁸, a través de la leche materna⁹, o incluso mediante el contacto cutáneo con los familiares en los momentos inmediatamente posteriores al parto¹⁰.

Las tasas comunicadas de infección neonatal por VPH en hijos de madres portadoras del germen durante el embarazo son muy dispares, y oscilan entre el 4 y el 79%¹¹⁻²². En su metaanálisis publicado en 2005, Medeiros et al.²³ estimaron que la tasa de transmisión perinatal más plausible debe rondar el 20%. En cualquier caso, desconocemos gran parte de la historia natural de la enfermedad, y muy en particular sus implicaciones clínicas^{1,4,23}. Por ello, resulta crucial profundizar en el estudio de los factores que determinan la transmisión perinatal, así como en los elementos que condicionan la persistencia viral. Y también dilucidar el impacto que la infección por VPH puede ejercer en los resultados del embarazo.

Antes de profundizar en el análisis de los resultados obtenidos en nuestra serie es necesario señalar las importantes limitaciones de la bibliografía disponible al respecto. Los estudios realizados hasta el momento son relativamente escasos, mayoritariamente observacionales y extraordinariamente heterogéneos en cuanto a sus metodologías, por lo que la información obtenida de cualquiera de las series difícilmente puede ser extrapolable a otros ámbitos.

Con respecto a los factores que aumentan el riesgo de infección perinatal por VPH, solo la propia colonización materna por el virus y la presencia de verrugas genitales durante el embarazo han podido ser inequívocamente asociadas con el desarrollo de infección perinatal^{4,24}. Se ha sugerido también que una carga viral elevada, la coinfección materna por varios serotipos de VPH y el tipo de parto podrían condicionar un importante aumento en el riesgo de desarrollo de enfermedad perinatal^{16,20,22,25-27}, pero los datos al respecto son controvertidos. En cualquier caso, tanto la adquisición como la severidad de las patologías provocadas parecen depender más de otros factores, como la etnia, los alelos para los leucocitos específicos de clase II o el serotipo viral⁶. Un claro ejemplo de ello es que el parto por cesárea no evita la transmisión perinatal de VPH^{23,28}.

El propósito principal de nuestra investigación era establecer la tasa de colonización orofaríngea neonatal por VPH en los partos vaginales de madres inmunocompetentes portadoras de dicho germen en su tracto genital inferior en el momento del parto. Las tasas referidas en la bibliografía son muy discordantes^{11-23,28-31}, y oscilan entre algo más del 5% y cerca del 70%.

Conviene tener en consideración, de un lado, que la existencia de VPH en una muestra no necesariamente indica infección^{3,23}, salvo que esta sea persistente. Y de otro, que la presencia de VPH en la orofaringe neonatal no es

un indicador unívoco e incuestionable de contaminación intraparto^{3,10,23,28,32}. En nuestra serie existen claros ejemplos de ambas consideraciones.

Nuestra serie, con bajas tasa de aislamiento hematológico y amniótico de VPH, hace suponer que el mecanismo de contaminación materno-neonatal por VPH sea esencialmente, que no exclusivamente, transvaginal e intraparto. En cualquier caso, no puede descartarse que las colonizaciones neonatales objetivadas en cada uno de los casos de la cohorte se produjeran de un modo previo o incluso posterior al parto. De hecho, los resultados de la cohorte observada a los 24 meses del parto sugieren de un modo palmario que buena parte de las infecciones infantiles por VPH parecen responder a colonizaciones posnatales.

Con respecto a la tasa de persistencia viral en la orofaringe neonatal, los datos de nuestra serie permiten estimar que en nuestro medio superan el 5% a los dos años. Es importante señalar que no existe una definición unánimemente aceptada que acote el concepto intuitivo de infección persistente orofaríngea. Por analogía con lo establecido a nivel endocervical¹, nuestro grupo decidió establecer un período cronológico de 24 meses para aceptar el diagnóstico de infección persistente³³.

Una importante limitación de nuestro diseño es asumir como representativas las muestras obtenidas de líquido amniótico y de sangre de vena umbilical. El método seguido no evita contaminaciones inadvertidas por VPH desde las secreciones cervicovaginales maternas, pero para poder realizar un muestreo de mejor calidad hubiera sido preciso practicar técnicas invasivas (amniocentesis y cordocentesis), a todas luces injustificables desde el punto de vista ético.

Otra limitación achacable a nuestra metodología reside en haber evaluado exclusivamente a embarazadas con una edad superior a los 31 años. El motivo por el que se decidió establecer esta condición fue permitir que la determinación materna de VPH pudiera ser convenientemente contextualizada en relación con el programa de cribado de cáncer de cérvix actualmente vigente en nuestro medio.

Una de las incógnitas por resolver es la trascendencia clínica de la contaminación neonatal por VPH. Es muy probable que buena parte de estas colonizaciones sean transitorias e irrelevantes, dada la actual carga de enfermedad perinatal achacable al VPH³⁴. En nuestra serie, la tasa de colonización descendió prácticamente a la mitad en tan solo 10 días y persistió a los dos años en apenas el 6% de los colonizados, lo que hace suponer que buena parte de los casos de infección o colonización por dicho virus sean transitorios.

Finalmente, y con respecto a la distribución de serotipos de VPH en la serie, siguió los patrones epidemiológicos tradicionalmente comunicados tanto para el tracto genital inferior femenino como para la orofaringe^{19,34} en nuestro medio. En él adquieren una especial preponderancia los serotipos 6, 11, 16 y 18. La influencia que pudo ejercer la inmunización primaria en los resultados obtenidos para nuestra serie es escasa, pues solo 3 embarazadas habían recibido una o más dosis de vacunación frente al VPH en el momento de la observación.

El potencial preventivo que ofrecería una inmunización materna frente a los serotipos VPH-6, 11, 16 y 18 es muy elevado, dado que el 100% de las infecciones persistentes de

nuestra serie estuvieron provocadas por dichos serotipos. De hecho, existen a día de hoy sólidas evidencias que apoyan la vacunación frente al VPH como medida preventiva de la colonización orofaríngea persistente por VPH^{33,34}.

Conclusiones

Aunque la colonización orofaríngea neonatal es frecuente en el posparto, la mayoría de infecciones tienden a desaparecer con relativa rapidez, de modo espontáneo y sin generar sintomatología alguna. Aun así, casi el 6% de los recién nacidos colonizados desarrollarán una infección orofaríngea persistente, cuyo pronóstico es incierto.

Los hallazgos en nuestra serie sugieren que el principal, que no exclusivo, mecanismo para la transmisión vertical de VPH en nuestro medio es transvaginal e intraparto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Freitas AC, Mariz FC, Silva MAR, Jesus ALS. Human papillomavirus vertical transmission: Review of current data. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1451–6.
- Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest*. 2011;121:4593–9.
- Gravitt P, Winer R. Natural History of HPV infection across the lifespan: Role of viral latency. *Viruses*. 2017;9:267.
- Trottier H, Mayrand MH, Coutlée F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J, et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res*. 2016;2:145–52.
- Lacour DE, Trimble C. Human papillomavirus in infants: Transmission, prevalence, and persistence. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25:93–7.
- Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78:186–7.
- Trottier H, Burchell AN. Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public Health Genomics*. 2009;12:291–307.
- Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS*. 2010;118:494–509.
- Yoshida K, Furumoto H, Abe A, Kato T, Nishimura M, Kuwahara A, et al. The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31:503–6.
- Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: The potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11:259–74.
- Pakarian F, Kaye J, Cason J, Kell B, Jewers R, Derias NW, et al. Cancer associated human papillomaviruses: Perinatal transmission and persistence. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:514–7.
- Cason J, Kaye J, Pakarian F, Raju KS, Best JM, Andersson-Ellstrom A, et al. HPV-16 transmission. *Lancet*. 1995;345:197–8.
- Tenti P, Zappatore R, Migliora P, v Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol*. 1999;93:475–9.
- 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. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:365–73.
- Bandyopadhyay S, Sen L, Majumdar R, Chatterjee R. Human papillomavirus infection among Indian mothers and their infants. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2003;4:179–84.
- Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Wang D, Turek LP, Haugen TH. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2004;12:45–56.
- Rintala MA, Grénman SE, Järvenkylä ME. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: Experience from the Finnish HPV family study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1728–33.
- Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of human papillomavirus. *Virology*. 2008;5:106.
- Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP, Goncé A, Ros R, Pérez JM, et al. Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother to child transmission of genital HPV genotypes: A prospective study in Spain. *BMC Infect Dis*. 2009;9:74.
- Park H, Lee SW, Lee IH. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: Relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology*. 2012;9:80.
- Koskimaa HM, Waterboer T, Pawlita M, Grénman S, Syrjänen K, Syrjänen S. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. *J Pediatr*. 2012;160:837–43.
- Hahn HS, Kee MK, Kim HJ, Kim MY, Kang YS, Park JS, et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: Risk factors associated with vertical transmission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169:202–6.
- Medeiros LR, Ethur AB, Hilgert JB, Zanini RR, Berwanger O, Bozzetti MC, et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: A systematic quantitative review. *Cad Saude Publica*. 2005;21:1006–15.
- Rodier C, Lapointe A, Coutlée F, Mayrand M-H, dal Soglio D, Roger M, et al. Juvenile respiratory papillomatosis: Risk factors for severity. *J Med Virol*. 2013;85:1447–58.
- Kaye JN, Cason J, Pakarian FB, Jewers RJ, Kell B, Bible J, et al. Viral load as a determinant for transmission of human papillomavirus type 16 from mother to child. *J Med Virol*. 1994;44:415–21.
- Xu S, Liu L, Lu S, Ren S. Clinical observation on vertical transmission of human papillomavirus. *Chin Med Sci J*. 1998;13:29–31.
- Merckx M, Liesbeth WV, Arbyn M, Weyers S, Temmerman M, van den Broeck D. Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: A meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22:277–85.
- Chatzistamatiou K, Sotiriadis A, Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission — A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36:10–4.
- Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;2010:326369, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/326369>.
- Koskimaa HM, Waterboer T, Pawlita M, Grénman S, Syrjänen K, Syrjänen S. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. *J Pediatr*. 2012;160:837–43.

31. Louvanto K, Roger M, Faucher MC, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. HLA-G and vertical mother-to-child transmission of human papillomavirus infection. *Hum Immunol.* 2018;79:471–6.
32. Yoshpe NS. Oral and laryngeal papilloma: A pediatric manifestation of sexually transmitted disease? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1995;31:77–83.
33. Cheng L, Wang Y, Du J. Human papillomavirus vaccines: An updated review. *Vaccines (Basel).* 2020;8:391.
34. Nielsen KJ, Kronberg KK, Jensen JS. The effect of prophylactic HPV vaccines on oral and oropharyngeal HPV infection — A systematic review. *Viruses.* 2021;13:1339.