

LA TRASMISSIONE PERINATALE DELL'HCV

M. RESTI, C. AZZARI, M. MORIONDO, P. GERVASO, C. BENUCCI, F. MANNELLI, A. VIERUCCI
E REGISTRO TOSCANO PER LO STUDIO DELLA TRASMISSIONE VERTICALE DELL'EPATITE C*

III Clinica Pediatrica dell'Università di Firenze

*Bonazza P. (Grosseto), Cantini F. (Pistoia), Dal Poggetto P. (Prato), Danieli R. (Livorno), De Bernardi A. (Firenze), Del Carlo P. (Pietrasanta), Giani I. (Montepulciano), Gragnani S.G. (Cecina), Marano E. (Borgo S. Lorenzo), Marrapodi L. (Pescia), Messina G. (Poggibonsi), Montesanti M. (Lucca), Pellis G. (Fiesole), Pieroni O. (Barga), Scarlato C. (Sansepolcro), Strano M. (Montevarchi), Turini M. (Empoli)

MOTHER-TO-CHILD HCV TRANSMISSION (M&B 8, 529-534, 1998)

Key words

HCV, Drug use, Vertical transmission (HCV)

Summary

Mother-to-child HCV transmission is an emergent problem, but risk factors for vertical transmission are still not completely known. Previous reports have shown extremely different transmission rates ranging from 5.6% to 36%. The importance of HIV-1 coinfection in mothers has been repeatedly stressed. Few is known on the risk of HCV infection in children born to HIV-1 seronegative women. A multicentre prospective study was undertaken in Tuscany, Italy. Infection status (presence of HCV-RNA and viral load) and risk factors for infection in mothers, timing of HCV-RNA appearance in children, and risk factors for mother-to-child transmission (type of delivery, type of feeding, HCV genotypes) were investigated in 403 anti-HCV positive, anti-HIV negative mothers and their infants. The follow up was of 24-36 months. 13 children (3.2%) born from HCV-RNA positive mothers were infected. There was no association between breast-feeding, type of delivery or maternal viremia and risk of infant infection. The study also showed that intravenous drug use itself, not associated with HIV1 infection, may represent an important risk factor in perinatal transmission of HCV. In utero transmission seems to be a frequent event.

L'identificazione del virus dell'epatite C (HCV) e la disponibilità di metodiche sierologiche per la diagnosi di infezione da HCV hanno dato l'avvio a una cospicua mole di indagini epidemiologiche relative all'epatite C nell'adulto. Al contrario, i dati disponibili in età pediatrica sono scarsi, e questo è in parte dovuto al fatto che l'infezione da HCV è relativamente poco diffusa in età pediatrica (Tabella 1); i valori di prevalenza anticorpale nelle famiglie di bambini anti-HCV positivi non superano il 10%, dimostrando una scarsa circolazione intrafamiliare del virus^{1,2}.

Nel passato la principale fonte di contagio per l'epatite era rappresentata dalle trasfusioni di sangue ed emoderivati. Negli ultimi anni, invece, lo screening sistematico mediante anti-HCV nei donatori ha consentito di ridurre drasticamente l'insorgenza di questa infezione. Un recente studio policentrico, condotto su 106 bambini con epatite cronica, ha dimostrato che, su 76 bambini na-

ti prima del 1991, il 54% aveva una storia di trasfusioni di sangue per lo più ricevute in epoca perinatale, mentre nessuno dei 30 bambini con epatite cronica nati dopo il 1991 era stato trasfuso. Viceversa, il 93% dei bambini più piccoli contro il 25% di quelli più grandi aveva una madre portatrice cronica di infezione da HCV. In conclusione, dopo l'introduzione dello screening per l'anti-HCV nelle unità trasfusionali, la trasfusione di sangue o emoderivati non svolge più un ruolo di rilievo nella diffusione dell'infezione, mentre la trasmissione verticale, sebbene rara, sembra essere oggi la via di contagio più frequente nel bambino^{3,4}.

Negli ultimi anni abbiamo assistito a un ampio dibattito riguardo a questa sorgente di infezione; ci si è preoccupati, infatti, di valutare le dimensioni del fenomeno, e quindi la prevalenza dell'HCV tra le donne in età fertile e le modalità e l'importanza dei fattori di rischio di tale trasmissione^{5,18}.

PREVALENZA DI ANTI-HCV IN ETÀ PEDIATRICA
IN DIVERSE AREE GEOGRAFICHE

Paese	Tipo di popolazione	% anti-HCV	Referenze
Giappone	bambini 6-15 anni	0	29
Taiwan	bambini 0-12 anni	0.01	30
Camerun	scolari area urbana	14.5	31
Arabia Saudita	bambini 1-10 anni	1	32
Italia	bambini e adolescenti	0.3	33

Tabella 1

SIEROPREVALENZA DI EPATITE C E FATTORI DI RISCHIO PER LE DONNE IN ETÀ FERTILE

Studi per valutare la prevalenza dell'anti-HCV tra donne in gravidanza non selezionate hanno consentito di evidenziare che la sieroprevalenza era inferiore al 2% fra le donne europee e americane, mentre era più elevata in Medio Oriente (4.4%) e nell'Africa sub-sahariana (5-9.4%)¹⁷. Da questi studi emergeva una scarsa evidenza del ruolo dei livelli di ALT sopra la norma nel predire la presenza di infezione da HCV. Meno del 30% delle donne risultate anti-HCV positive aveva livelli di transaminasi sopra la norma. Misurando i livelli di ALT in 1347 donne in gravidanza, non è stata trovata alcuna relazione significativa tra i livelli di ALT sopra la norma e positività dell'anti-HCV¹⁹.

Al contrario sono stati identificati altri fattori di rischio che possono correlare significativamente con uno stato di sieropositività anti-HCV; tra questi i più importanti sono la coinfezione con HIV, la tossicodipendenza con uso di droghe per via parenterale, una storia di pregresse trasfusioni, una pregressa epatite, tatuaggi e, infine, aver avuto rapporti con partner tossicodipendente²⁰.

TRASMISSIONE PERINATALE DELL'HCV, PREVALENZA E FATTORI DI RISCHIO

Molto più articolata, invece, appare la discussione sulla trasmissione materno-fetale dell'HCV, la sua reale prevalenza e l'importanza dei fattori di rischio come il genotipo e la carica virale, il tipo di parto, l'allattamento, la sorgente di infezione materna e il ruolo di una concomitante infezione con l'HIV.

La letteratura a questo proposito non è sempre concorde, e i risultati a volte contrastanti sono riconducibili essenzialmente al numero delle madri studiate troppo basso per consentire una stratificazione dei vari fattori di rischio^{5,18}.

Nei primi studi, infatti, c'era molta discordanza sulle dimensioni del problema, passando dall'ipotesi 100%⁵ di trasmissione all'ipotesi 0%¹⁸. Queste discrepanze inizialmente erano dovute alle metodiche usate, e solo negli ultimi anni si è potuto evidenziare che la trasmissione materno-fetale dell'HCV è possibile ma rara, e la maggior parte degli studi ha dimostrato che il tasso di trasmissione materno-infantile è mediamente del 5% (*Tabella II*).

Tra i fattori che influenzano l'infezione del neonato è stato dimostrato ripetutamente che la coinfezione materna con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è uno dei più importanti^{6,7,10,12-17}. In un ampio studio multicentrico recentemente pubblicato⁷ nessuno dei nati da madre anti-HCV positiva non coinfectata con l'HIV ha acquisito una infezione da HCV, mentre più di un terzo dei nati da madre anti-HCV/anti-HIV positiva è risultato contaminato dal virus dell'epatite C. Altri studi hanno confermato l'importanza di questo fattore di rischio, ma hanno anche dimostrato che nei nati da madre anti-HCV positiva/HIV negativa l'infezione era stimabile intorno al 3-5%¹⁵⁻¹⁷.

STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO SULLA TRASMISSIONE VERTICALE DELL'HCV

Come precedentemente accennato, i dati riferiti al rischio di infezione perinatale dell'HCV in neonati da madri anti-HCV positive/anti-HIV negative non sono stati omogeneamente valutati. Allo scopo di definire meglio questo problema e valutare quale era l'importanza dei differenti fattori di rischio in madri HIV negative, in Toscana è stato istituito un Registro per l'infezione perinatale da HCV, che ha consentito di portare a termine un importante studio collaborativo su un numero di donne anti-HCV positive/anti-HIV negative superiore a 400, il più grande campione mai studiato nella letteratura internazionale²¹.

Lo studio

Hanno partecipato allo studio 19 centri, e sono state valutate per la ricerca di anticorpi anti-HCV oltre 25.000 donne.

Tutte le donne che sono risultate positive per anticorpi anti-HCV sia ai test di screening che ai test di conferma (ELISA e Western blot rispettivamente) e negative per HIV (test di screening) (n:442) sono state introdotte nello studio.

Tutti i bambini nati da madre anti-HCV positiva sono stati clinicamente seguiti presso la divisione pediatrica o neonatologica dove erano nati. In queste sedi sono stati eseguiti esami di routine, fra cui il dosaggio delle transaminasi e la ricerca di anticorpi anti-HCV. La polimerase chain reaction (PCR) per HCV-RNA è stata eseguita, per tutti i campioni prelevati, sia ai bambini che alle madri, presso il Laboratorio di Immunologia della Clinica pediatrica III dell'Università di Firenze. Trentanove madri, con i loro bambini, hanno lasciato lo studio all'inizio del follow-up, mentre 403 coppie hanno completato un follow-up di almeno 24 mesi. I dati clinici e anamnestici delle madri che hanno abbandonato lo studio non erano dissimili da quelli delle madri che hanno proseguito lo studio. Tutte le madri sono state rese edotte riguardo agli eventuali rischi di contagio correlati all'allattamento al seno. Ogni madre ha poi liberamente deciso se allattare o meno il proprio bambino. Per le madri che hanno subito taglio cesareo, questo è stato deciso solo per ragioni ostetriche, e non per motivi legati all'infezione materna da HCV.

Nessuna delle madri incluse nello studio era positiva per HIV. Per la valutazione di transaminasi, anti-HCV, anti-HIV e PCR per HCV un campione di sangue è stato prelevato dalle madri immediatamente prima del parto, e dai bambini alla nascita quando possibile, e comunque in ogni caso entro i primi tre mesi di vita. Tutti i bambini sono stati poi controllati una volta ogni 4 mesi fino al completamento del follow-up, sia dal punto di vista clinico sia ripetendo gli esami di laboratorio sopra elencati.

La ricerca di HCV-RNA è stata realizzata

PERCENTUALE DI TRASMISSIONE VERTICALE DELL' INFEZIONE DA HCV IN FIGLI DI MADRI ANTI-HCV POSITIVE

Autori	N° di bambini	% di trasmissione
Thaler ⁵	8	100
Roudot-Thoraval ¹⁸	18	0
Lam ⁸	66	6
Ohto ⁶	54	5.6
Manzini ¹⁰	45	2
Zanetti ⁷	116	6
Spencer ¹⁴	89	6.7
Tovo ¹⁵	245	11.4
Thomas ¹⁶	155	8.4
Giacchino ¹³	60	6.7
Resti ²¹	403	3.2

Tabella II

mediante una nested PCR per la regione 5'UTR del virus⁹, che rappresenta la regione più conservata. La ricerca del virus è stata effettuata sia nel siero che nel latte materno, oltre che nel siero dei bambini.

I risultati ottenuti hanno dimostrato la presenza di anticorpi anti-HCV in 403 madri HIV negative. Di queste, 275 (68.2%) avevano anche virus circolante, cioè erano positive per HCV-RNA: questa percentuale è simile a quella riportata in una popolazione eterogenea di soggetti anti-HCV positivi²². In accordo con quanto già riportato dalla letteratura¹⁷, anche nel nostro studio solo madri viremiche hanno trasmesso l'infezione²¹.

L'esiguità del fenomeno (13 casi in tutto di trasmissione perinatale dell'infezione) non permette di trarre conclusioni assolute su questo punto che però è in accordo con la letteratura¹⁷.

Il problema della trasmissione in utero

Sei dei bambini infettati risultavano già infetti nel primo giorno di vita. Sette sono risultati positivi nel primo campione disponibile (prelevato entro 3 mesi dalla nascita). Anche questo dato è in accordo con la letteratura¹⁷.

La possibilità di una trasmissione "in utero" dell'HCV, già prospettata in precedenza²³, sembra quindi consistente, più di quanto non lo sia per il virus dell'epatite B.

Espressione clinica e movimento anticorpale nei neonati infetti e non

Nessuno dei 13 bambini risultati infetti nel nostro studio ha avuto una epatite clinicamente evidente e questo in accordo a quanto già segnalato in un precedente lavoro policentrico²⁴. La registrazione dell'attività aminotransferasica consentiva di evidenziare un picco intorno al 3° mese di vita; le ALT poi rimanevano elevate in 3 bambini (> 2 volte il limite normale) e ai limiti superiori della norma negli altri, durante tutto il follow-up.

Nei bambini non infetti si aveva, durante i 24 mesi di follow-up, un declino progressivo dei livelli di anticorpi anti-HCV, mentre nei bambini infettati gli anti-HCV rimanevano costantemente presenti. La clearance anticorpale rilevata nei bambini non infettati era più veloce quando i bambini erano nati da madre HCV-RNA negativa rispetto a quella che si aveva nei nati da madre HCV-RNA positiva (Figura 1), probabilmente per il più alto tasso anticorpale di partenza in questi ultimi.

In ogni modo, in tutti i bambini non infetti, i valori si azzerano tra il 14° e il 18° mese di vita (Figura 1). Questo ci permette di dire che il riscontro di anticorpi anti-HCV dopo il 18-20° mese di vita, anche in assenza di viremia, è significativo di avvenuta infezione. Da questo momento in poi è difficile avere sicurezza circa l'evoluzione dell'infezione e l'eventuale guarigione: le evidenze di un'avvenuta guarigione derivano dal monitoraggio della transaminasemia e del livello anticorpale, tenendo conto che, in rari casi, la scomparsa degli anticorpi non ha voluto dire guarigione definitiva²⁵. Quest'ultima osservazione deve essere confermata e comunque costituirebbe un'eccezione¹⁷.

I fattori di rischio per la trasmissione verticale

La valutazione statistica dei fattori di rischio è stata ristretta alle coppie con madre RNA positive, le sole dalle quali la trasmissione del virus è risultata possibile (275 coppie).

Il tipo di parto

L'infezione da HCV-RNA è stata dimostrata in 9/213 bambini nati da parto vaginale (4.2%) e in 4/62 (6.5%) nati da parto cesareo (p = ns) (Figura 2).

I risultati riportati da altri autori mostrano che il parto vaginale sembra essere un fattore di rischio per la trasmissione di HCV e HIV da madri HIV e HCV positive¹², e in queste madri è stato suggerito il parto cesareo per ridurre il rischio di infezione da HIV¹². Nel presente studio i risultati non confermano questo risultato e nessuna differenza statistica è riportata tra i nati da parto cesareo e i nati da parto vaginale.

A proposito del parto resta comunque da segnalare che un fattore di rischio è stato considerato la rottura precoce delle membrane amniotiche avvenuta 6 ore o più prima del parto. Questo dato, riportato da un'unica segnalazione¹⁴, necessita tuttavia di ulteriori conferme.

Il tipo di allattamento

Per quanto riguarda il tipo di allattamento sono risultati infetti 6/87 (6.9%) bambini allattati al seno e 7/188 (3.7%) bambini allattati artificialmente (Figura 3). La differenza non solo non è significativa, ma è soprattutto inconsistente, tanto più che 3/6 dei bambini allattati al seno e 1/4 dei bambini al poppatoio sono risultati già infetti al momento della nascita. Per questo motivo solo in 3/87

(3.4%) l'allattamento materno può essere considerato come un possibile fattore di rischio (Figura 4).

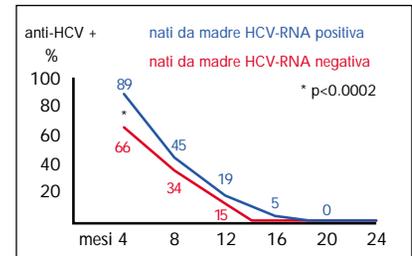


Figura 1. Clearance degli anticorpi anti-HCV in nati da madre anti-HCV positiva: correlazione con la viremia materna.

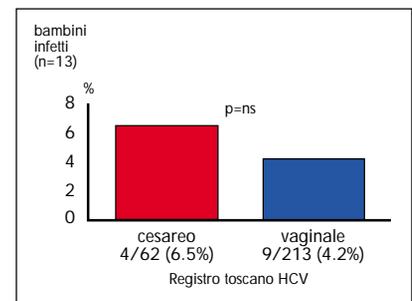


Figura 2. Trasmissione perinatale dell'HCV da madre HCV-RNA positiva: rischio correlato al tipo di parto.

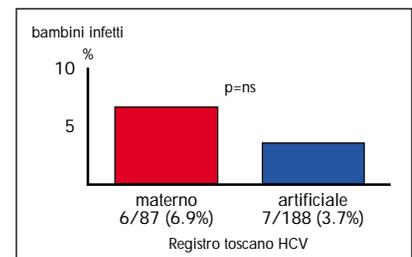


Figura 3. Trasmissione perinatale dell'HCV da madre HCV-RNA positiva: rischio correlato al tipo di allattamento.

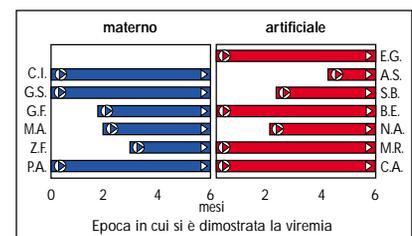


Figura 4. Presenza dell'HCV-RNA in bambini nati da madri viremiche e allattati secondo diversi regimi.

In precedenti studi altri autori avevano riportato assenza di correlazione tra infezione e allattamento al seno^{6,7,14}. Neppure la presenza di HCV-RNA riscontrato in alcuni studi nel colostro o nel latte materno sembra essere associata a maggior rischio di infezione²⁰. La presenza del virus nel latte può semplicemente riflettere un'aumentata carica virale materna, poiché è possibile che siano necessari alti livelli di viremia per permettere il passaggio del virus nel latte materno. Si può ipotizzare che l'RNA virale eventualmente presente nel latte possa essere inattivato nel tratto gastroenterico, oppure che una carica virale così bassa come quella registrata nel latte materno sia incapace di causare infezione nel bambino. I risultati del nostro studio confermano che l'allattamento materno non sembra un fattore di rischio. L'importanza del latte materno, non solo come fattore nutritivo ma anche per le sue importanti implicazioni psicologiche e immunologiche, è certamente discussa.

Da quanto sopra, accertato che l'allattamento al seno non rappresenta un maggior rischio di infezione da HCV, non deve essere scoraggiato nei bambi-

ni nati da madre HCV-RNA positiva.

Il tipo di infezione materna

Per quanto riguarda il rapporto fra infezione del neonato e sorgente di infezione materna, va detto che 2 dei bambini infetti erano nati da madre che aveva contratto l'infezione mediante trasfusione (2/20 madri trasfuse = 10%), 9 bambini erano figli di madre tossicodipendente (9/111 madri tossicodipendenti = 8.1%), mentre 2 bambini erano nati da madre in cui non era nota la sorgente di infezione (2/144 madri in cui la sorgente di infezione era non identificata = 1.4%). La percentuale di trasmissione da madre a figlio era molto più elevata, quindi, quando la madre era tossicodipendente rispetto ai casi in cui la sorgente di infezione era non identificata ($p = 0.006$).

È stato notato anche un trend per un maggior rischio nel caso la sorgente di infezione materna fosse una trasfusione ($p = 0.06$ vs non identificate) mentre non c'era differenza fra madri tossicodipendenti e trasfuse ($p = 0.5$) (Figura 5).

Nei tossicodipendenti sono state descritte

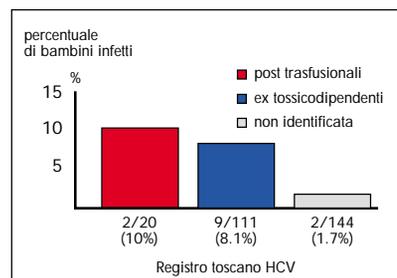


Figura 5. *Importanza della via di contagio materna nell'infezione perinatale dell'HCV.*

modificazioni immunologiche. La disfunzione immunologica può portare a un aumentato rischio di trasmissione dell'HCV da madre a figlio anche nelle madri HIV negative. Altri studi considerano la coinfezione HIV-HCV come un importante fattore di rischio per la trasmissione materno-fetale dell'HCV. In effetti, però, la percentuale di tossicodipendenti tra le madri HIV positive è dell'80-100% nelle popolazioni studiate^{7,10,15}, per cui alcuni autori considerano la possibilità che la tossicodipendenza di per sé, indipendentemente dall'infezione da HIV, rappresenti un importante fattore di rischio. Per quanto riguarda le madri che han-

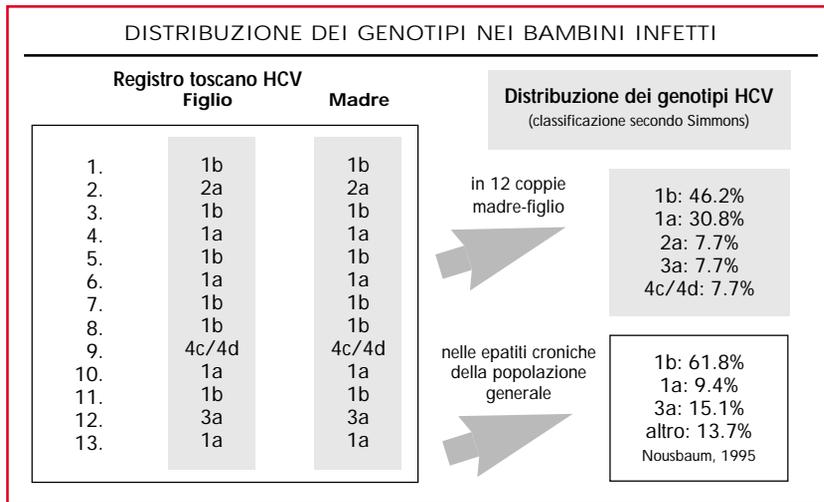


Figura 6

no subito trasfusioni di sangue, alcuni autori suggeriscono che in esse può essere presente, a seguito della trasfusione, una carica virale eccezionalmente elevata e che questa possa rappresentare un possibile fattore di rischio per la trasmissione materno-fetale⁶. In realtà non c'è ancora accordo su questo punto e altri autori non hanno trovato una correlazione significativa fra infezione del bambino e alti valori di viremia materna⁷.

In conclusione, dai nostri dati si ricava un elevato rischio connesso alla situazione di tossicodipendenza (verosimilmente per l'effetto negativo di questa condizione sullo stato immunitario della madre) e un debole, possibile, fattore di rischio per la sorgente di infezione (trasfusionale).

Il genotipo HCV

Nei bambini infetti e nelle loro madri sono stati analizzati i genotipi del virus HCV (Figura 6). Questa distribuzione ripete quella dei genotipi tra gli adulti infetti in Italia (prevalenza per i genotipi 1a e 1b); non sembra invece che il genotipo virale abbia rilevanza nella trasmissione verticale dell'infezione; semmai il pattern si avvicina a quello degli adulti con epatite cronica²⁷.

L'entità della viremia

Nelle madri i cui figli sono risultati infetti è stata valutata anche la viremia così come in 258 madri di controllo. Il range di viremia oscillava tra 1.6×10^6 e 9×10^6 . La carica virale era più elevata nelle madri che avevano trasmesso l'infezione ma la differenza non era statisticamente significativa.

I lavori pubblicati in precedenza hanno documentato livelli di viremia più alti nelle madri trasmittenti che non in quelle non trasmittenti, analogamente a quanto registrato da noi^{6,7,10,21} ma solo in uno studio la differenza riportata era statisticamente significativa⁶.

Si può concludere che il legame tra livelli di viremia materna e trasmissione dell'infezione non è assoluto, dal momento che ci sono madri con alta viremia che non trasmettono e madri con bassa viremia che possono trasmettere l'infezione. È logico supporre che altri meccanismi ancora non concretamente studiati possano svolgere un ruolo importante.

CONCLUSIONI

Dunque:

- la trasmissione al figlio dello HCV, da madre anche HIV negativa, è rara ma possibile;
- la presenza di RNA nel sangue materno è il fattore permittente della trasmissione virale;
- i fattori che facilitano la trasmissione sono con sicurezza lo stato di tossicodipendenza materna e, con qualche probabilità, l'aver contratto l'infezione per via trasfusionale;
- la trasmissione in utero avviene sicuramente, anche se raramente, con una probabilità maggiore rispetto a quella per l'HBV;
- l'allattamento al seno non costituisce un fattore di rischio aggiuntivo misurabile per la trasmissione post-natale, e non c'è motivo per scoraggiarlo.

Non tutti i quesiti sono stati definitivamente risolti; per questo motivo, in considerazione della scarsa trasmissione perinatale dell'infezione da HCV, nell'ambito della Società Italiana di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, è stato istituito uno studio nazionale che ha due obiettivi:

- raccogliere un grande numero di nati da madri anti-HCV positive per poter dirimere definitivamente i dubbi ancora non risolti;
- creare un censimento dei bambini infetti al fine di costruire insieme quella che è la storia naturale dell'infezione da HCV.

Bibliografia

1. Chang TT, Liou TC, Young KC, et al: Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: the important role of transmission. *J Med Virol* 42, 91-96, 1994.
2. Diago M, Zapater R, Tuset C, et al: Intrafamily transmission of hepatitis C virus: sexual and non-sexual contacts. *J Hepatol* 25, 125-128, 1996.
3. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, et al: Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children. *J Ped* 133, 378-381, 1998.
4. Maggiore G: Epatite C nel bambino: dubbi e certezze. *Medico e Bambino* 6, 16-21, 1996.
5. Thaler MM, Park CK, Landers DV, et al: Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 338, 17-18, 1991.
6. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al: Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 330, 744-50, 1994.
7. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 345, 289-91, 1995.
8. Lam JPH, McOmish F, Burns SM, Yap PL, Mok JYQ, Simmonds P: Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 167, 572-6, 1993.
9. Resti M, Azzari C, Lega L, et al: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Acta Paediatr* 84, 251-5, 1995.
10. Manzini P, Saracco G, Cerchier A, et al: Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother to child hepatitis C virus transmission; persistence of anti hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology* 21, 328-32, 1995.
11. Shindo M, Aral K, Sokawa Y, Okuno T: The virological and histological states of anti-hepatitis C virus positive subjects with normal liver biochemical values. *Hepatology* 22, 418-25, 1995.
12. Paccagnini S, Principi N, Massironi E, et al: Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 14, 195-9, 1995.
13. Giacchino R, Tasso L, Timitilli A, et al: Vertical transmission of hepatitis C virus infection: Usefulness of viremia detection in HIV-seronegative hepatitis C virus seropositive mothers. *J Pediatr* 132, 167-9, 1998.
14. Spencer JD, Latt N, Collins E, et al: Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus negative intra-

venous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepatitis* 4, 395-409, 1997.

15. Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, et al: Increased risk of maternal infant hepatitis C virus transmission for women coinfectd with human immunodeficiency virus type 1. Italian study group for HCV infection in children. *Clin Infect Dis* 25, 1121-1124, 1997.

16. Thomas DL, Villano SA, Reister KA, et al: Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and infants transmission study. *J Infect Dis* 177, 1480-1488, 1998.

17. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, et al: A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risk of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 27, 108-117, 1998.

18. Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Thiers V, et al: Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus seronegative women: a prospective study with hepatitis C virus RNA testing. *Hepatology* 17, 772-777, 1993.

19. Tanzi E, Verrotti C, Volpicelli A, et al: Risk factors and prevalence of HCV antibodies in pregnant women and in their babies. *It J Gynaecol Obstet* 2, 66-72, 1995.

20. Marraconi F, Fabis P, Stecca C, et al: Prevalence of anti HCV and risk factors for hepatitis C virus infection in healthy pregnant wo-

men. *Infection* 5, 333-337, 1994.

21. Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al: Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV 1. *BMJ* 317, 437-441, 1998.

22. Dusheiko GM: Report of a Meeting of physicians and scientists, Royal Free Hospital and School of Medicine London. Genetic diversity of hepatitis C virus: implications for pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 345, 562-6, 1995.

23. Weiner AJ, Thaler MM, Crawford K, et al: A unique, predominant hepatitis C virus variant found in an infant born to a mother with multiple variants. *J Virol* 67, 4365-8, 1993.

24. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, et al: Features and outcome of hepatitis C virus (HCV) infection and related liver disease in children of anti-HCV positive mothers. *J Pediatr* in press.

25. Maggiore G, Caprai S, Cerino A, et al: Antibody negative chronic hepatitis C virus infection in immunocompetent children. *J Pediatr* 132, 1048-1050, 1998.

26. Lin HH, Kao JK, Hsu HY, et al: Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 126, 589-91, 1995.

27. Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Brechot C: Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 122, 161-8, 1995.

28. Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, Dhumeaux D: Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 171, 1607-10, 1995.

29. Tanaka E, Kiyosawa K, Sodeyama T, et al: Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese school children: comparison with adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 46, 460-464, 1992.

30. Chang NH, Lee CY, Chen DS: Minimal role of hepatitis C virus infection in childhood liver disease in an area hyperendemic for hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 40, 322-325, 1993.

31. Ngatchu T, Stroffolini T, Rapicetta M, et al: Seroprevalence of anti-HCV in an urban children population: a pilot survey in a developing area, Cameroon. *J Trop Med Hyg* 95, 57-61, 1992.

32. Al-Faleh FZ, Ayoola EA, Al-Jeffery M, et al: Prevalence of antibody to hepatitis C virus among Saudi Arabian children: a community-based study. *Hepatology* 14, 215-218, 1991.

33. Romano L, Azara A, Chiamonte M, et al: Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian children. *Infection* 22, 350-352, 1994.



CONCORSO

CASI INDIMENTICABILI IN DERMATOLOGIA E INFETTIVOLOGIA PEDIATRICA

Vicenza, 19 febbraio 1999 - Centro Congressi Alfa Hotel

"Casi indimenticabili in Dermatologia e Infettivologia Pediatrica": questo è il titolo del Convegno che si svolgerà a Vicenza il 19 febbraio 1999.

Scopo del Convegno è, ancora una volta, quello di offrire un'occasione di aggiornamento interattivo in tema di attualità in pediatria attraverso la discussione di Casi clinici, particolarmente ricchi di spunti didattici.

Animatori e protagonisti del dibattito, assieme al pubblico, saranno gli esperti della materia e i colleghi lettori di *Medico e Bambino* con i loro "Casi indimenticabili".

È previsto, infatti, che alcuni casi, particolarmente istruttivi (per la

singolarità clinica e/o per le problematiche diagnostiche, ma anche per gli altri aspetti relazionali e umani cui sono connessi o semplicemente perché non risolti) vengano presentati direttamente da pediatri-lettori di *Medico e Bambino*.

Il Comitato Editoriale sollecita pertanto l'invio in redazione di un breve scritto (una o due cartelle dattiloscritte) e del corrispondente dischetto al fine di poter eseguire una selezione.

Le storie prescelte verranno pubblicate su *Medico e Bambino* e i loro Autori saranno invitati a partecipare come relatori al Congresso.

I "Casi indimenticabili" devono essere attinenti alla Dermatologia e alla Infettivologia Pediatrica e dovrebbero pervenire in redazione: *Medico e Bambino*, via Santa Caterina 3, 34122 Trieste

- 9.00 Benvenuto e presentazione del convegno
F. Fusco, M.G. Santangelo
- 9.15 Dermatologia pediatrica - modera A. Ventura
I casi indimenticabili dei maestri
F. Bonifazi, Bari - F. Arcangeli, Rimini
I casi indimenticabili di alcuni pediatri generalisti
- 11.45 I casi indimenticabili dei maestri
C. Gelmetti, Milano - F. Longo, Trieste

- I casi indimenticabili di alcuni pediatri generalisti
- 14.30 I casi indimenticabili dei maestri
G. Maggiore, Pisa - M. Fontana, Milano
I casi indimenticabili di alcuni pediatri generalisti
- 16.45 I casi indimenticabili dei maestri
F. Panizon, Trieste - R. D'Elia, Padova
I casi indimenticabili di alcuni pediatri generalisti
- 18.45 Fine dei lavori

