

Infezione da HCV: ancora molte incertezze

LUCIA ZANCAN, GIORGIA SVEGLIADO, GRAZIELLA GUARISO

Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova

Il Gruppo di Lavoro sugli indicatori di salute del bambino include inoltre: Alberta Bacci (Trieste), Dante Baronciani (Lecco), Giulio Borgnolo (Udine), Adriano Cattaneo (Trieste), Giuseppe Cirillo (Napoli), Carlo Corchia (Cosenza), Roberto Luli (Trieste), Pierpaolo Mastroiacovo (Roma), Silvia Pivetta (Londra), Stefano Russian (Trieste)

L'infezione da HCV è la causa di epatite cronica più comune nel bambino ed è la prima causa di trapianto di fegato. Non esiste una immunizzazione efficace (ci sono almeno sei fenotipi diversamente immunogeni; le immunoglobuline non sono efficaci); la trasmissione è prevalentemente trasfusionale ma questo rischio è ormai remoto; la trasmissione madre-figlio è certamente molto rara; l'alimentazione al seno non è un fattore di rischio e va incoraggiata. I punti oscuri riguardano la storia naturale (certamente molto peggiore di quella dell'HBV) e la terapia (l'unica sperimentata, con dubbia efficacia, è l'interferone).

L'infezione da HCV rappresenta un problema emergente anche per il medico del bambino in quanto, alle soglie del 2000 e dopo il calo drammatico dell'infezione da HBV, costituisce sicuramente l'epatite virale cronica e probabilmente anche l'epatopatia cronica più frequente in età pediatrica.

Il virus è stato identificato 10 anni fa, mentre prima era individuato in negativo (non A non B virus). Da allora molti problemi sono stati chiariti, altri persistono.

L'infezione per la sua alta prevalenza rappresenta un problema mondiale di salute pubblica: circa 600 milioni di persone nel mondo ne sono affette.

Sappiamo che l'infezione ha un'alta propensione alla cronicizzazione. La storia naturale è ormai nota nell'adulto¹, dove dà luogo a un'epatopatia lieve-moderata nella maggior parte dei casi, ma evolve verso un danno epatico severo in un ampio arco di tempo in un sottogruppo di pazienti: nel 20% dei casi si ha sviluppo di cirrosi in 20 anni e nel 5-10% dei cirrotici si ha sviluppo di epatocarcinoma in 30 anni. La cirrosi da HCV rappresenta attualmente nell'adulto l'indicazione più frequente al trapianto di fegato¹.

Non è completamente chiarito al momento il meccanismo patogenetico con cui si estrinseca il danno epatico; non sappiamo, cioè, se dipenda direttamente dal virus (cosa poco probabile), o dalla risposta immune dell'ospite, o da entrambe le componenti.

HCV INFECTION: STILL MANY OPEN ISSUES

(Medico e Bambino 18, 311-314, 1999)

Key words

HCV, Hepatitis, Screening

Summary

HCV infection represents an emerging problem in an era of achieved control of HBV infection. There are still many open issues that the Authors briefly discuss. They regard the mechanisms of hepatic damage leading to chronic disease in a high proportion of cases, the importance of early infection, viral load and viral genotype with respect to the ultimate prognosis of the disease, the timing and mechanisms of vertical transmission. Due to unpredictability of the effectiveness of treatment with interferon in children, the usefulness of screening is also open to debate. At present there are no evidence for withholding breastfeeding in infants from HCV positive mothers.

Ancora, cosa che interessa molto il pediatra, non è noto se l'acquisizione precoce dell'infezione rappresenti un fattore prognostico negativo sull'evoluzione dell'epatopatia e se vi siano differenze cliniche a lungo termine fra l'infezione acquisita nel bambino per via verticale o orizzontale (Tabella I).

PREVENZIONE

La prevenzione dell'infezione rappresenta tuttora un punto dolente, in quanto la somministrazione di immunoglobuline nei soggetti a rischio non previene né l'infezione né la malattia, e non è disponibile al momento la vaccinazione. Un'immunizzazione efficace contro

HCV è infatti difficile per motivi diversi: innanzitutto esiste un'alta variabilità genomica (vi sono almeno 6 genotipi del virus presumibilmente con differenti epitopi immunogeni); inoltre il virus è difficilmente coltivabile in vitro, per cui è difficile produrre gli antigeni con la tecnologia del DNA ricombinante. Si è visto inoltre nello scimpanzé che l'infezione naturale non protegge dalla reinfezione.

L'utilità dello screening può essere discussa, visto che non si dispone di una terapia sicuramente efficace. L'American Academy of Pediatrics² raccomanda comunque lo screening negli individui che hanno fattori di rischio (tossicodipendenti, emotrasfusi, emodializzati, figli di madre HCV positiva, pazien-

INFEZIONE DA HCV

Che cosa conosciamo

Alta prevalenza
Epidemiologia
Alta propensione alla cronicizzazione
Storia naturale nell'adulto
Patologia non epatica nell'adulto

Che cosa non conosciamo

Meccanismo patogenetico del danno epatico
Storia naturale dell'infezione acquisita precocemente
Prevenzione
Terapia
Utilità dello screening nei gruppi a rischio

Tabella I

ti con epatite non A non B), mentre non lo suggerisce automaticamente nelle donne gravide e nei bambini adottati se non vi sono specifici fattori di rischio.

EPIDEMIOLOGIA

Le caratteristiche epidemiologiche dell'infezione sono note³. La via più efficiente di trasmissione è rappresentata dal sangue; tuttavia questa via è stata interrotta dopo l'introduzione nei donatori di sangue dei test di screening, cosicché alla fine degli anni Novanta si può affermare con tranquillità che il rischio trasfusionale di infezione da HCV è almeno remoto (Tabella II).

Ancora, le misure di prevenzione diffuse con la lotta all'AIDS hanno contribuito a ridurre l'infezione nei tossicodipendenti. Per quanto riguarda la possibilità di contagio nell'ambiente familiare o attraverso i rapporti sessuali, ci sono ormai sufficienti evidenze in letteratura per ritenere che il rischio sia molto modesto (< 5%), per cui non è necessario adottare in queste situazioni misure diverse dalle normali regole igieniche.

Inoltre la via di trasmissione verticale è poco efficiente, anche se ormai è evidente come sia attualmente l'unica via attraverso cui un bambino può infettarsi. Nella nostra esperienza i bambini con epatite cronica da HCV infettatisi dopo il 1990 sono tutti figli di madre HCV positiva.

Dopo anni di risultati spesso contraddittori sappiamo ormai che la trasmis-

VIE DI TRASMISSIONE DELL' INFEZIONE

| Altamente efficiente | Poco efficiente | Dubbia |
|-----------------------------|---------------------|------------------------------------|
| Trasfusione di sangue | Punture accidentali | Emodialisi |
| Uso di droga per via venosa | Verticale | Agopuntura |
| Trapianto d'organo | Rapporti sessuali | Piercing, tatuaggio |
| | Contatti familiari | Uso di cocaina per via intranasale |

Tabella II

INFEZIONE VERTICALE

| Che cosa conosciamo | Che cosa non conosciamo |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Possibile Poco frequente=5% | Timing dell'infezione (in utero, durante il parto, postnatale) Se la modalità del parto influenza l'infezione Storia naturale |
| Fattori di rischio { coinfezione HIV tossicodipendenza alta viremia (>10 ⁶ copie/ml) | |
| L'allattamento materno non è un fattore di rischio | |

Tabella III

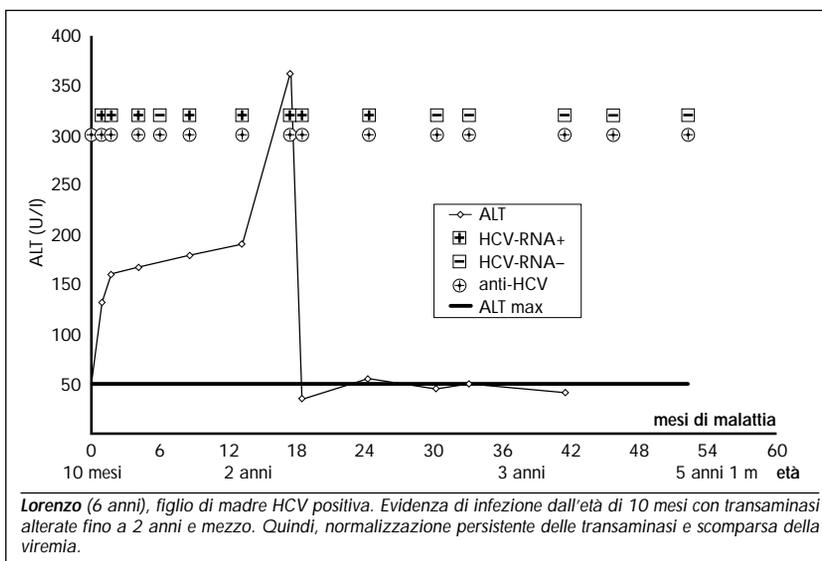


Figura 1

sione verticale è possibile, anche se rara (5%)^{4,5}.

Conosciamo i fattori di rischio che sono rappresentati innanzitutto dall'alta carica virale⁶. Si è visto che solo le donne HCV-RNA positive hanno la possibilità di infettare e questo avviene purché

la carica virale sia sufficientemente elevata (> 1 milione/mm³). Altri fattori di rischio sono la coinfezione con HIV, perché probabilmente questa condiziona la carica virale⁷ e la tossicodipendenza (Tabella III).

Con ragionevole sicurezza si può og-

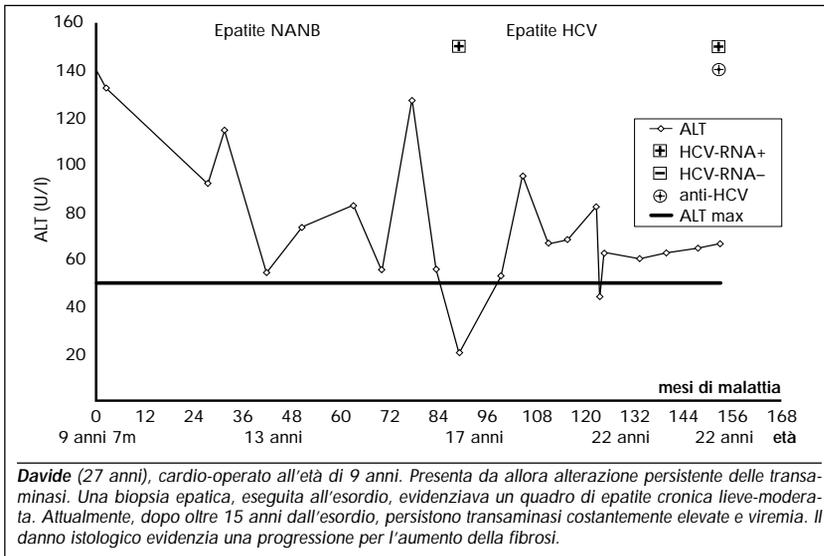


Figura 2 Davide (27 anni), cardio-operato all'età di 9 anni. Presenta da allora alterazione persistente delle transaminasi. Una biopsia epatica, eseguita all'esordio, evidenziava un quadro di epatite cronica lieve-moderata. Attualmente, dopo oltre 15 anni dall'esordio, persistono transaminasi costantemente elevate e viremia. Il danno istologico evidenzia una progressione per l'aumento della fibrosi.

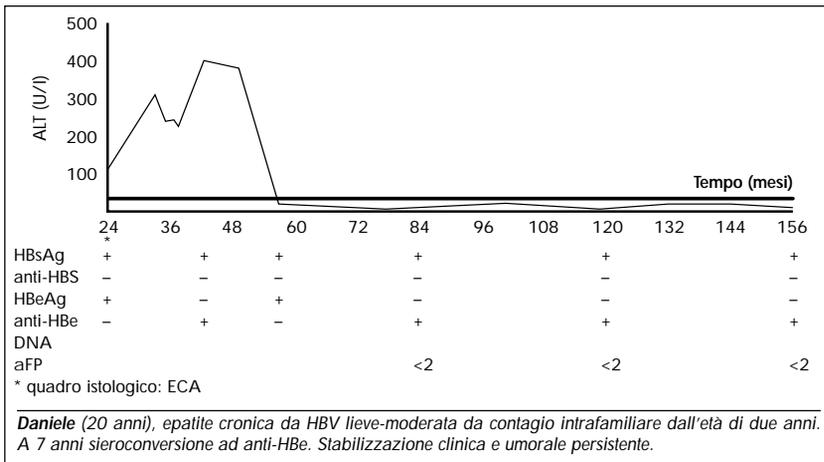


Figura 3 Daniele (20 anni), epatite cronica da HBV lieve-moderata da contagio intrafamiliare dall'età di due anni. A 7 anni sieroconversione ad anti-HBe. Stabilizzazione clinica e umorale persistente.

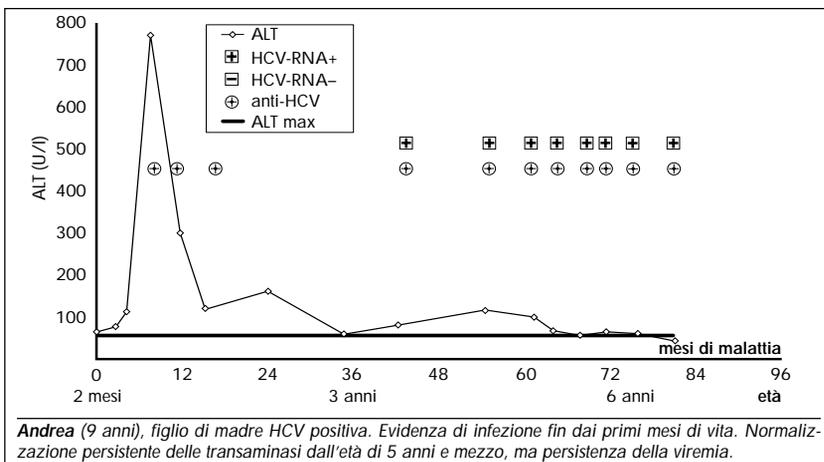


Figura 4 Andrea (9 anni), figlio di madre HCV positiva. Evidenza di infezione fin dai primi mesi di vita. Normalizzazione persistente delle transaminasi dall'età di 5 anni e mezzo, ma persistenza della viremia.

gi affermare che l'allattamento materno non deve essere considerato un fattore di rischio, cosicché l'infezione da HCV non rappresenta attualmente un motivo sufficiente per sconsigliare l'allattamento materno². Il virus è stato sì riscontrato, anche se raramente, nel latte materno, ma a livelli sempre molto bassi, per cui la sua presenza non coincide con l'infettività⁸; inoltre l'ambiente acido dello stomaco e la mucosa intestinale rappresentano una barriera per il diffondersi dell'infezione.

Poco si conosce invece circa il timing dell'infezione nella trasmissione verticale, se questa avvenga cioè in utero, durante il parto o dopo la nascita, e di conseguenza non è chiaro se la modalità del parto (per via vaginale o con taglio cesareo) influenzi la possibilità di trasmissione (ci sono più evidenze peraltro che questo non sia vero, per cui si pensa che sia alta la possibilità di infezione per via transplacentare).

CLINICA

Sappiamo che una volta che il neonato si infetta ha l'80-100% di probabilità di avere un'infezione cronica, e che nella grande maggioranza dei casi l'infezione si identifica con la malattia (nel 90% dei casi si ha alterazione delle transaminasi in modo costante o fluttuante). La malattia è peraltro una malattia benigna⁹, spesso asintomatica, che non compromette la funzione epatica e che comporta lesioni istologiche modeste¹⁰; tuttavia c'è scarsa propensione non solo alla guarigione ma anche alla remissione biochimica e virologica. Nella nostra esperienza, durante un'osservazione media di circa 8 anni, i valori delle transaminasi si sono normalizzati nel 25% dei casi, ma la viremia è risultata costantemente negativa per un periodo superiore ai 18 mesi solo nel 10% dei pazienti (Figura 1). In questo consiste la grande differenza con l'epatite cronica da HBV che si stabilizza già nell'arco dell'età pediatrica con scomparsa della viremia e dell'epatocitolisi (Figure 2 e 3). La normalizzazione persistente delle transaminasi non necessariamente si associa a scomparsa della viremia (Figura 4).

È noto dall'esperienza nell'adulto che vi sono fattori aggravanti l'infezione che dipendono dal virus (il genotipo 1b pare associarsi, oltre che a scarsa risposta alla terapia con IFN, a una maggiore gravità del danno epatico) e dall'ospite (alcohol, sovraccarico di ferro, coinfezione

con altri virus). Di questo nulla si sa ancora nel bambino (è impressione personale che l'obesità possa avere un ruolo peggiorativo sulla malattia).

Infine, poco c'è da dire riguardo alla terapia nel bambino, che è stata mutuata dall'esperienza nell'adulto. L'unica terapia finora utilizzata è l'interferone, che rappresenta peraltro una terapia imperfetta, ad alto costo, prima di tutto per il paziente ma anche per la società, i cui risultati si sono dimostrati spesso deludenti. È efficace in un piccolo sottogruppo di pazienti, che è cruciale identificare affinché il rapporto costo/beneficio diventi favorevole.

Bibliografia

1. Di Bisceglie AM: Hepatitis C. *Lancet* 351, 351-355, 1998.
2. American Academy of Pediatrics: Hepatitis C virus infections. *Pediatrics* 101, 481-485, 1998.
3. Nowicki M, Balistreri W: The Epatitis C Virus: identification, epidemiology and clinical controversies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 20, 248-274, 1995.
4. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, Ujiie N, Endo C, Matsui A, Okamoto H, Mishiro: Transmission of hepatitis C Virus from mother to infants. *N Engl J Med* 330, 744-50, 1994.
5. Resti M, Azzari C, Lega L, Rossin E, Zam-marchi E, Novembre E, Vierucci A: Mother to infant transmission of hepatitis C Virus. *Acta Paediatr* 84, 251-255, 1995.
6. Giacchino G, Tasso L, Timitilli A, Castagnola E, Cristina E, Sinelli M, Gotta C, Giambartolomei G, Moscatelli P, Piciotto A: Vertical transmission of hepatitis C virus infection: usefulness of viremie detection in HIV-seronegative hepatitis C virus-seropositive mothers. *J Pediatr* 132, 167-169, 1998.
7. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi M, Pizzocolo G, Caccamo ML, D'Amico E, Cambiè G, Vecchi L: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 345, 289-291, 1995.
8. Gillet P, Hallan M, Mok J: Vertical transmission of hepatitis C virus infection. *Scand J Infect Dis* 28, 549-552, 1996.
9. Bortolotti F, Jara P, Diaz C, Vajro P, Hierro L, Giacchino R, De la Vega A, Crivellaro C, Camarena C, Barbera C, Nebbia G, Zancan L, De Molimer L: Post transfusion and community-acquired hepatitis C in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 18, 279-283, 1994.
10. Guido M, Ruge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, Zancan L, Leandro G, Marino CE, Balli F, Bagni A, Timitilli A, Bortolotti F: Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 115, 1525-1529, 1998.