



Epatite C nel paziente pediatrico

José Francisco Marta

*Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Epatite C nel paziente pediatrico

L'epatite virale da virus dell'epatite C è una patologia generalmente associata al paziente adulto, non solo per le modalità di trasmissione ma anche e soprattutto per il comportamento del virus, tendente alla cronicizzazione a lungo termine. La terapia va effettuata in particolar modo al fine di evitare gli effetti che l'infezione ha sul lungo periodo a livello epatico, più precisamente cirrosi epatica ed epatocarcinoma. Nel paziente pediatrico invece l'aspetto della malattia su cui concentrare maggiormente l'attenzione è quello di una patologia multiorgano in grado di sviluppare diversi tipi di disturbi anche in tempi brevi e con particolare frequenza. La grande incidenza delle manifestazioni extraepatiche della malattia può essere un aiuto nella formulazione di un sospetto diagnostico, dato che la clinica dell'epatite C può altrimenti essere sfumata, o addirittura assente. L'approfondimento sulle manifestazioni extraepatiche dell'epatite C ha permesso di capire maggiormente il comportamento del virus, anche in relazione alla terapia, ed è uno spunto per la ricerca in direzione di nuove molecole ad azione terapeutica e profilattica attive nei confronti di un virus così mutevole.

Hepatitis C in pediatric patients

Hepatitis C virus related viral hepatitis is a pathology generally associated to adult patients, not only because of its transmission means but also because of the behaviour of the virus, which tends to crony in a long period. The aim of therapy is to avoid long-term effects of hepatitis C, more precisely cirrhosis and hepatocarcinoma. As long as pediatric patient is concerned, the aspect of this pathology which is better to focus on is that hepatitis C is actually a multiorganic disease that can be responsible of many disorders that can also develop far from the liver. The wide incidence of extrahepatic manifestations can help in a diagnostic suspicion determination, also because classic clinical features of hepatitis C can be very lable or even absent. Focusing on extrahepatic manifestations of this pathology made it possible to understand better virus behaviour, also with therapies, and put in the front row the need for new teatments and vaccines effective on such a variable virus.

Introduzione

Il classico inquadramento dell'epatite C come malattia cronica e degenerante in patologie drammatiche dal punto di vista prognostico quali cirrosi epatica ed epatocarcinoma, può risultare del tutto fuori luogo quando si parla di soggetti in età pediatrica. Sicuramente l'incidenza dell'epatite C nel paziente pediatrico è inferiore a quella nel paziente adulto, dati il comportamento del virus e alle modalità di trasmissione. Ma nei pazienti pediatrici questa malattia dovrà essere vista sotto un'altra luce, e cioè come malattia in grado di presentarsi in svariate forme acute, anche non a livello epatico. Tali manifestazioni extraepatiche devono essere il principale bersaglio in questa tipologia di paziente.

Scopo del lavoro

Descrizione di epatite C (clinica, genetica, diagnosi, profilassi, terapia) con particolare attenzione al paziente pediatrico.

Materiali e metodi

Ricerca bibliografica su internet e materiale cartaceo.

Risultati e discussione

Cenni storici e genetici

L'epatite C è una malattia infiammatoria del fegato decisamente diffusa (circa 3% della popolazione generale ne è affetta [3]) dovuta a infezione da parte del virus dell'epatite C (HCV).

HCV è un virus a singola elica lineare di RNA appartenente alla famiglia *Flaviviridae*, genere *Hepacivirus*. La sua esistenza è stata ipotizzata a metà degli anni Settanta in seguito all'osservazione di epatiti post-trasfusionali causate da un agente diverso dai virus dell'epatite A e B. Questo ipotetico virus dell'epatite non-A non-B (NANB virus) è stato infine isolato nel 1989 e battezzato col nome di HCV.

Il genoma di HCV è costituito da una porzione che codifica per proteine strutturali (regioni C, E1 ed E2) e un'altra che codifica per proteine non strutturali (regioni NS1, NS2, NS3, NS4 ed NS5) (Figura 1).

La suddivisione classica identifica almeno 6 genotipi maggiori di virus. In Europa sono più comuni i ceppi 1, 2 e 3, in Italia inoltre è facilmente individuabile il ceppo 4, classicamente di maggior riscontro in Nord Africa. Pur essendo tuttora utilizzata, questa classificazione classica comincia a risultare superata in vista della continua scoperta di nuovi ceppi virali geneticamente diversi da quelli fino ad oggi identificati [6].

HCV è dotato di altissima capacità replicativa, forzata anche dalla risposta immunitaria dell'ospite, e come tutti i virus a RNA è sprovvisto di meccanismi di correzione degli errori di replicazione. Di conseguenza replicandosi il virus dà origine a una vastissima gamma di "quasispecie" virali che possono coesistere all'interno dello stesso ospite e che possono avere comportamenti diversi nei confronti dei farmaci normalmente utilizzati per combattere la patologia.

Epatite C nel paziente pediatrico: epidemiologia e trasmissione

Nel paziente pediatrico l'epatite C è una realtà raramente osservata (prevalenza pari a 0.2% nei pazienti inferiori a 12 anni e 0.4% nei pazienti di età compresa tra i 12 e i 19 anni rispetto all'1.8% della popolazione generale negli Stati Uniti) per due motivi principali.

Il primo motivo è il comportamento del virus, che tende a cronicizzare. La mortalità per epatite C acuta è infatti decisamente rara (<1%) mentre le cause di decesso da epatite C sono più frequentemente associate a complicanze della patologia cronica, quali cirrosi epatica ed epatocarcinoma. Queste due patologie tendono a svilupparsi in tempi molto lunghi, dai 13 ai 40 anni dall'esposizione al virus, variabili in base alla presenza o meno di fattori di rischio (sesso ed età del paziente, età in cui avviene l'infezione con HCV, diabete mellito, storia di alcolismo ecc.).

Risulta quindi raro che un soggetto HCV-positivo riesca a sviluppare in età pediatrica le complicanze che normalmente portano alla morte questi pazienti.

Il secondo motivo per cui questa patologia è di raro riscontro nei pazienti pediatrici è legato alle modalità di contagio. La trasmissione del virus dell'epatite C è tipicamente parenterale, e vede come fonti di contagio:

- Trasfusioni di sangue, primaria causa di infezione fino al 1989, anno in cui sono stati messi a punto esami di screening che sono stati imposti ai donatori di sangue. Dopo questo anno infatti l'incidenza di epatite C secondaria a trasfusione (HCV era il responsabile dell'80% delle epatiti post-trasfusionali) è crollata drasticamente (1-14% di rischio di infezione da HCV post-trasfusionale a seconda del Paese). Restano interessati tuttavia i pazienti ripetutamente bisognosi di trasfusioni, come talassemici, emofiliaci, emodializzati ecc. a causa della sensibilità del 98% circa dei test utilizzati. Esistono test più sensibili, basati sulla reazione a catena della polimerasi a trascrittasi inversa (RT-PCR), che non vengono tuttavia impiegati su larga scala per motivi economici.
- Tossicodipendenza da droghe endovenose, oggi la fonte di contagio più osservata in età pediatrica e comunque limitata in genere al paziente adolescente che fa ripetuto uso di siringhe infette. La puntura occasionale con una siringa infetta non viene considerata ad alto rischio di contagiosità data la scarsa sopravvivenza del virus nell'ambiente. Non è infatti prevista secondo le linee guida una profilassi post-esposizione occasionale.
- Trasmissione sessuale, la seconda causa di trasmissione orizzontale in età pediatrica, sia legata all'atto sessuale attivo che all'abuso sessuale. La trasmissione dovuta a contatto tra mucose tuttavia non è molto alta (la presenza o meno di RNA virale nel liquido spermatico è dibattuta). Essa è 10 volte meno frequente della trasmissione del virus dell'epatite B sebbene sia 10 volte più frequente della trasmissione del virus dell'HIV (regola del 3: 0.3% per HIV, 3% per HCV, 30% per HBV).
- Trasmissione verticale da madre infetta, nel 5-6% dei casi e comunque strettamente legata alla carica virale al momento del parto. È stata infatti osservata una maggiore frequenza di trasmissione madre-figlio (22%) da una madre HCV-positiva e coinfectata con il virus dell'HIV, in seguito all'alterazione dell'assetto immunologico nei pazienti HIV-positivi con minor controllo (ad opera linfocitaria) della replicazione di HCV. In caso di valori di HCV-RNA maggiori di 106 copie/ml il rischio di trasmissione madre-figlio può arrivare al 50%. Le linee guida (*US Public Health Service, CDC, American Academy of Pediatrics*) comunque non ritengono la positività per HCV una controindicazione al parto naturale così come all'allattamento al seno. Nonostante siano infatti state isolate copie di RNA virale e anticorpi anti-HCV nel latte materno non sono stati registrati casi di trasmissione del virus secondari ad allattamento. La maggior parte dei neonati HCV-positivi o viremici risulta asintomatica, per cui nei soggetti a rischio la diagnosi va eseguita mediante ricerca di anticorpi 18 mesi dopo la nascita, periodo oltre il quale non sarà più possibile riscontrare gli anticorpi materni.
- Tatuaggi, *body-piercing*, agopuntura, chirurgia ecc. rappresentano cause minori di trasmissione.

Clinica e diagnosi

L'epatite C ha un periodo di incubazione che va dalle 2 settimane ai 6 mesi (media di 6-7 settimane).

La presentazione clinica, che comprende i segni e i sintomi classici dell'epatite virale (astenia, inappetenza, ittero, alterazione degli indici di funzionalità epatica ecc.), spesso però è di scarsa utilità nella formulazione di una diagnosi: i pazienti che presentano ittero sono circa il 20%; le transaminasi possono non essere particolarmente elevate, o possono esserlo in modo discontinuo; i segni clinici possono essere molto sfumati.

La diagnosi quindi resta di pertinenza sierologica: la ricerca di anticorpi anti-HCV mediante metodiche immunoenzimatiche risulta positiva all'esordio della malattia nel 50-70% dei casi, negli altri si positivizza dopo 3-6 settimane. Il test quindi, in caso di sospetto diagnostico, andrebbe ripetuto se in prima istanza negativo.

Utili nello sviluppo di un sospetto diagnostico sono le presentazioni extraepatiche dell'epatite HCV-correlata. Un ampio studio prospettico a coorte ha dimostrato che il 74% dei pazienti HCV-positivi presenta almeno una manifestazione extraepatica [2]. La più frequente è la crioglobulinemia mista (40%), seguita da artralgia (23%), parestesia (17%), mialgia (15%), prurito (15%), sindrome secca (11%). Tra le manifestazioni extraepatiche dell'epatite C quelle clinicamente più rilevanti sono:

- Vasculite: legata a deposizione di immunocomplessi a livello dei capillari del derma, si presenta comunemente come una porpora intermittente agli arti inferiori, occasionalmente preceduta da senso di bruciore. Normalmente è benigna e autolimitante nel giro di una settimana, tuttavia le lesioni possono raramente (10% dei casi) progredire verso la necrosi e l'ulcerazione. La severità dei sintomi è legata alla carica virale ma non al livello di crioglobuline nel sangue. La diagnosi è confermata dal riscontro di un quadro di vasculite leucocitoclastica alla biopsia cutanea. La vasculite cutanea è la presentazione extraepatica della crioglobulinemia mista che meglio risponde al trattamento interferone-ribavirina.
- Glomerulonefrite: sempre legata a deposizione di immunocomplessi, nell'80% dei casi è di tipo membranoproliferativo. Esistono sia una forma crioglobuline-correlata che una non correlata. Indipendentemente dalla forma la presentazione clinica più comune è rappresentata dalla proteinuria e dall'ematuria microscopica. L'evoluzione è molto varia: 30% remissione parziale o completa; 30% esacerbazioni e remissioni intermittenti; 30% evoluzione indolente; 10% evoluzione verso l'insufficienza renale cronica. Il trattamento interferone-ribavirina è risultato essere efficace in alcuni pazienti, migliorandone la prognosi.
- Neuropatia: secondaria a deposizione di immunocomplessi a livello dei nervi periferici e dei *vasa nervorum*, coinvolge nella maggior parte dei casi il sistema nervoso periferico. Nell'80% dei casi si presenta come una polineuropatia distale simmetrica degli arti inferiori molto dolorosa, normalmente progressiva e purtroppo poco responsiva alla terapia antivirale e alla plasmaferesi.
- Disordini linfoproliferativi: come causa di questi disturbi è stato ipotizzato che il legame di HCV con il recettore B-cellulare e con il CD81, presenti sulla membrana dei linfociti B, possa essere un fattore stimolante la replicazione di carattere benigno dei B-linfociti. È tuttavia questa una situazione in cui viene favorita la degenerazione maligna dell'iperreattività replicativa con conseguente sviluppo di patologie linfoproliferative come il linfoma Non-Hodgkin B-cellulare. Il grado di severità del linfoma spazia in un ampio ventaglio, ma di solito è lieve. È stata dimostrata una forte associazione tra la positività ad HCV e il rischio di sviluppare LNH. È stata esclusa l'infezione diretta dei linfociti B da parte del virus dell'epatite C come causa scatenante i disturbi linfoproliferativi. La risposta di questi linfomi all'interferone è buona (ciò non avviene nei LNH non HCV-correlati).

La diagnosi, pur avvalendosi della clinica, è assicurata dalla sieropositività ad HCV per mezzo del test ELISA di 2^a generazione, avente una sensibilità del 98% circa, incapace però di differenziare l'RNA a polarità positiva, replicativo e quindi indice di infezione acuta, dall'RNA a polarità negativa, tipico

dello stato quiescente dell'infezione cronica. Tecniche diagnostiche più avanzate, basate sulla RT-PCR hanno permesso tuttavia di distinguere i due acidi nucleici, isolando RNA di tipo replicativo a livello di cellule periferiche, come cellule dendritiche, linfociti B, monociti, granulociti, che rappresenterebbero dei veri e propri *reservoir* in cui il virus è in grado di replicarsi. Il virus quindi non è più considerato epatotropo, dato che è in grado di replicarsi anche in cellule diverse dall'epatocita. Non solo, è stato visto come le diverse "quasispecie" non siano degli assetti genici casuali ma siano invece selezionate in base alla struttura verso cui il tropismo viene indirizzato. Il comportamento che hanno i diversi ceppi nei confronti della terapia antivirale non sarebbe quindi in teoria legato a capacità intrinseche dei diversi ceppi, e quindi alla parte strutturale del genoma, ma alla capacità dei diversi ceppi di formare "quasispecie" e alle regioni non strutturali di queste. La frequente recidiva in seguito a terapia antivirale o addirittura a trapianto di fegato sarebbe quindi dovuta a quelle "quasispecie" non sensibili ai farmaci e con tropismo diverso da quello epatico.

Terapia

La terapia attualmente in uso nei confronti dell'epatite C si appoggia su due molecole la cui associazione è risultata essere più efficace della monoterapia: la prima è la ribavirina, analogo nucleosidico con ampio spettro antivirale e il cui meccanismo d'azione è attualmente sconosciuto [6]. Il farmaco, somministrato per via orale due volte al giorno in dosaggi dipendenti dal peso corporeo del paziente, è di norma ben tollerato. Gli effetti collaterali più frequentemente riscontrati sono anemia emolitica (che può richiedere un abbassamento del dosaggio), prurito, congestione nasale e tosse. Questa molecola è controindicata in caso di emoglobinopatie (talassemia, drepanocitosi ecc.), cardiopatie (per i secondarismi cardiovascolari legati all'anemia) e nefropatie (dato che l'eliminazione del farmaco è renale).

La seconda molecola utilizzata è l'interferone coniugato con polietilenglicole (PEG-interferone, o interferone α -2b), formulazione che modifica la biodisponibilità dell'interferone consentendo la monosomministrazione settimanale. Questa molecola, più che inibire la replicazione virale intracellulare, previene l'infezione *de novo* in epatociti suscettibili di infezione, determinando forse una diminuzione dell'eterogeneità del virus, e un minor numero di "quasispecie".

La terapia segue lo schema in tabella 1 e va effettuata in caso di rialzo persistente di AST/ALT, HCV-RNA presente nel plasma, e quadri di fibrosi e/o infiammazione alla biopsia.

La durata della terapia è di 6 mesi per i genotipi 2 e 3, e di 12 mesi per i genotipi 1, 4, 5 e 6. La risposta alla terapia viene valutata in seguito alla determinazione dei livelli di transaminasi e HCV-RNA nel siero:

- assenza di risposta: persistenza di valori elevati delle transaminasi dopo 4 mesi di trattamento;
- risposta incompleta: diminuzione (o normalizzazione) dei valori delle transaminasi al termine del trattamento, ma persistente positività per HCV-RNA nel siero;
- risposta completa: normalizzazione dei valori delle transaminasi e negatività della ricerca di HCV-RNA nel siero al termine del trattamento;
- risposta prolungata: normalità dei valori delle transaminasi e negatività della ricerca di HCV-RNA per almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Se vi è assenza di risposta è opportuno sospendere la terapia farmacologica [6].

Profilassi

La profilassi è al momento limitata a regole di comportamento, dato che non è stato sviluppato fino ad ora un vaccino. Lo *screening* di massa non è supportato da questioni economiche e quindi è previsto dalle linee guida solo in particolari condizioni. Non è infatti indicato nelle scuole a causa dello scarso rischio di contagio.

Per quanto riguarda riformatori e centri di correzione minorile, l'incidenza di malattia è più alta rispetto alla popolazione pediatrica generale, sia per motivi anamnestici che spesso accompagnano questi pazienti, sia per la realtà di queste istituzioni, in cui è molto frequente che i soggetti entrino in contatto con fonti di contagio. Anche in questo caso tuttavia lo screening diagnostico non è indicato, ma va riservato solo ai soggetti che ne facciano richiesta. Esiste la possibilità che i soggetti a cui viene richiesto di eseguire i test diagnostici si rifiutino per paura di persecuzione e/o discriminazione da parte dei compagni.

Un caso in cui i test di screening sono obbligatori è quello dei bambini adottati provenienti da Paesi in cui l'epatite C è endemica, specie se figli di madri HCV-positive.

Conclusioni

In conclusione, l'epatite C nel paziente pediatrico è di raro riscontro in relazione alle modalità di trasmissione e alla tendenza del virus a cronicizzare in tempi lunghi. Tuttavia, pur escludendo le normali complicanze di questa malattia, come cirrosi ed epatocarcinoma, è utile ricordare tutte quelle manifestazioni extraepatiche che oltre ad essere molto frequenti possono anche essere di aiuto nello sviluppo di un sospetto diagnostico. Le possibilità non elevate di eradicare il virus, soprattutto certi suoi ceppi particolarmente resistenti alla terapia, sono sottolineate anche dall'inesistenza al giorno d'oggi di un vaccino attivo, e pongono l'accento sulla necessità di sviluppare un trattamento farmacologico capace di agire sulle regioni altamente conservate del genoma virale in modo da ovviare il problema delle "quasispecie".

Tabelle e figure

Tabella 1. Schema terapeutico per epatite cronica da HCV [3].

	Interferone α -2b	Ribavirina
Genotipi 1, 4, 5 e 6	1.5 mcg/kg/settimana sottocute	400+600 mg/die per os se <75kg 600+600 mg/die per os se >75kg
Genotipi 2 e 3	1.5 mcg/kg/settimana sottocute	400+400 mg/die per os

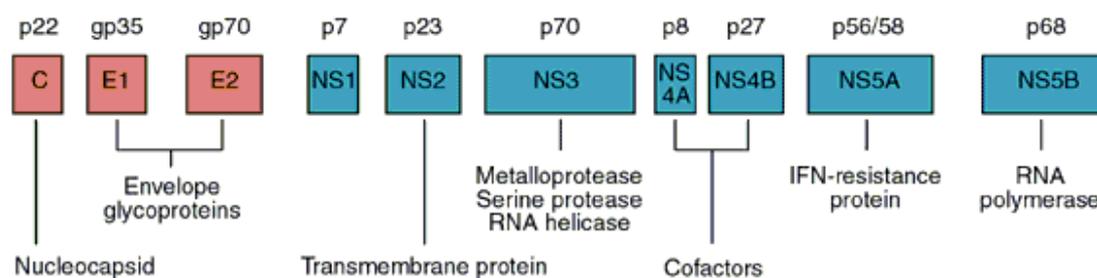


Figura 1. Genoma di HCV [9].

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Red Book. *Larry K. Pickering*, Washington 2004.
2. Blackard JT, Kemmer N, Sherman KE. Extrahepatic Replication of HCV: Insight Into Clinical Manifestations and Biological Consequences. *Hepatology* 2006;44-1:15-22.
3. Gilbert DN. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. *Davis N. Gilbert*, NY 2009.
4. Libra M, Polesel J, Russo AE et al. Extrahepatic disorders of HCV infection: A distinct entity of B-cell neoplasia?. *International Journal of Oncology* 2010;36:1331-1340.
5. Mandell GL, Bennett JE. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases, 6th edition. *Churchill Livingstone*, London 2004.
6. Moroni M, Esposito R, de Lalla F. Malattie infettive. *Masson*, Torino 2002.
7. Remington JS, Klein JO, Baker C et al. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. *Elsevier Health Sciences*, Paris 2005.
8. Sociedad Argentina de Pediatría. Libro azul de infectología pediátrica. *Journal*, Buenos Aires 2001.
9. <<<http://journals.cambridge.org>>>