

Andamento dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) acquisita alla nascita

Evolution of hepatitis C virus (HCV) infection acquired at birth

Eliseo Minola Francesca Berera, Osvaldo Fracassetti, Giampaolo Quinzan, Natale Lorenzi, Giacomo Delvecchio

U.O. di Malattie Infettive e "Gruppo di Studio: Trasmissione Verticale di HCV", A.O. Ospedali Riuniti, Bergamo

INTRODUZIONE

Il virus dell'epatite C (HCV) è stato identificato alla fine degli anni '80 [1, 2] ed è considerato il principale responsabile eziologico delle epatiti nonA nonB a trasmissione parenterale [3, 4]. Fin dai primi anni '90 svariati studi riguardanti la trasmissione materno-infantile del virus hanno fornito risultati contrastanti [5-8], ascrivibili a diverse cause (differenze socio-demografiche delle popolazioni analizzate, diversa tecnologia di PCR, differenti generazioni di tests sierologici).

Per questo motivo presso gli Ospedali Riuniti di Bergamo è stato iniziato uno studio prospettico sulla trasmissione materno-infantile del virus dell'epatite C. Tutte le donne che sono risultate antiHCV positive al parto, dopo avere fornito il consenso, sono state arruolate nello studio assieme ai loro bambini. Questi ultimi sono pure stati controllati dalla nascita per valutare l'eventuale trasmissione verticale dell'infezione da HCV.

I bambini infettati alla nascita, risultati essere circa il 5% dei neonati, sono stati sottoposti ad un follow-up necessario per osservare l'evoluzione clinica della malattia.

Il presente lavoro prospettico ha inteso valutare l'andamento dell'infezione da HCV, acquisita alla nascita, in 8 bambini nati da mamme anti-HCV positive ed HCV RNA (PCR) positive.

SOGGETTI E METODI

Dal Settembre 1994 al Dicembre 1998, abbiamo seguito 8 bambini, 6 di sesso maschile (75%) e 2

di sesso femminile (25%). Ciascun bambino era nato da donne anti-HCV positive e documentate viremiche (HCV RNA positive) al parto e con malattia epatica istologicamente documentata nei 6 mesi successivamente al parto. Ciascun bambino è stato seguito tramite prelievi di sangue effettuati alla nascita, ad intervalli di tre mesi, durante il primo anno di vita e, di seguito, ogni sei mesi fino a circa il 36° mese di vita. La ricerca di anticorpi anti-HCV è stata effettuata mediante un test immunoenzimatico commerciale (Abbott HCV EIA 3.0, Abbott Labs, USA), i campioni risultati positivi sono stati confermati mediante test RIBA 2^a e 3^a generazione (Chiron Corporation, Emeryville, USA).

Per determinare la presenza di HCV RNA nel siero dei pazienti, è stata utilizzata una metodica RT PCR con primers nella regione 5'UTR del genoma virale.

I genotipi sono stati determinati mediante RT nested PCR nella regione core del genoma virale e classificati secondo Simmonds. Gli indici di funzionalità epatica (transaminasi = AST e ALT) sono stati valutati tramite test di routine; si considerano nella norma valori di AST ed ALT inferiori a 46 mU/ml.

RISULTATI

In tutti gli 8 bambini (100%) l'RNA virale è divenuto rilevabile entro il 3° mese di vita e si è mantenuto positivo ai diversi controlli del follow-up (Tab. 1).

I genotipi virali sono risultati tutti coincidenti con quelli materni (2 bambini con genotipo 1a; 1 bambino con genotipo 2a; 1 bambino con genotipo 3a; 2 bambini con genotipo 1b; 2 bambini

Tabella 1 - Andamento della viremia HCV RNA negli 8 bambini.

Bambini	Nascita	3 Mesi	6 Mesi	12 Mesi	18 Mesi	24 Mesi	36 Mesi	48 Mesi
B.L.	+	+	+	+	+	+	+	
S.F.	-	+	+	+	+	+	+	+
C.S.	-	+	+	+	+			
F.L.	-	+	+	+	+	+	+	
G.G.	+	+	+	+		+	+	
L.A.	-	+	+	+	+	+		
M.V.	-	+	+	+	+	+		
V.S.	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabella 2 - Andamento delle transaminasi (ALT) negli 8 bambini.

Bambini	Nascita	3 Mesi	6 Mesi	12 Mesi	18 Mesi	24 Mesi	36 Mesi	48 Mesi
B.L.	17	27	18	15	21	26	19	
S.F.	19	44	50	55	70	64	69	73
C.S.	22	47	55	159	90			
F.L.	18	20	28	17	24	46		
G.G.	5	51	34	52	66	50	31	
L.A.	20	40	48	50	75	49		
M.V.		79	41	50	150	74		
V.S.	55	500	2500	800	650	500	790	112

con genotipo 2c), confermando l'ipotesi della trasmissione dell'infezione da parte della madre per via verticale.

Per quanto riguarda l'andamento delle transaminasi, 2 bambini (25%) hanno presentato ALT persistentemente entro i limiti della norma per tutta la durata del follow-up; 6 bambini (75%) hanno mantenuto ALT patologiche durante tutto il follow-up.

Cinque bambini (62.5%) hanno presentato transaminasi con un andamento alterno (range: 47-150 mU/ml; picco medio: 105 mU/ml) e pattern epatitico di tipo cronico, senza franca documentazione di una fase acuta; il bambino contrassegnato V.S. ha manifestato un quadro di importante epatite acuta (ALT = 2500 mU/ml al 6° mese di vita) che è in seguito evoluta verso la malattia cronica. In questo bambino, di genotipo 1b, la malattia epatica cronica è stata confermata anche istologicamente a 28 mesi d'età con evidenza di epatite cronica attiva e presenza di importante fibrosi epatica; è stato pertanto intrapreso un trattamento con interferone alfa, verso il quale il paziente non ha evidenziato risposta biochimica apprezzabile (Tab. 2).

Una bambina (F.L.) (12.5%) ha presentato un andamento asintomatico delle transaminasi

perfettamente coincidente con quello della infezione materna.

CONCLUSIONI

Due bambini (25%) sono risultati portatori asintomatici, poiché in essi l'infezione è rimasta silente e le transaminasi si sono mantenute persistentemente nella norma.

In 5 bambini (62.5%) la malattia si è presentata, sin dall'esordio, con nette caratteristiche di cronicità, viremia positiva ed i valori delle transaminasi sempre patologici, oscillanti tra 47 e 150 mU/ml.

In un caso (12.5%) la malattia ha presentato una fase acuta anitterica, seguita da una fase di cronicizzazione documentata istologicamente e con importanti segni di attività e fibrosi.

I dati in nostro possesso portano a concludere che l'infezione da HCV nel neonato decorre prevalentemente in maniera subdola e asintomatica, con rare eccezioni in cui la malattia manifesta un andamento preoccupante con una chiara fase acuta e seguita da cronicizzazione.

Key words: HCV infection - hepatitis - vertically/perinatal transmission HCV.

RIASSUNTO

Obiettivi Scopo del nostro lavoro è stato quello di analizzare l'evoluzione dell'infezione da HCV in bambini infettati alla nascita. **Materiali e metodi** Dal Settembre 1994 al Dicembre 1998 sono stati analizzati, in uno studio prospettico, 8 bambini, nati da donne anti-HCV positive ed HCV RNA positive. Ciascun bambino è stato controllato alla nascita, ad intervalli di 3 mesi nel primo anno di vita, quindi ogni 6 mesi, per la ricerca di anticorpi anti-HCV (ELISA 3, RIBA 2-3) di HCV RNA (PCR), transaminasi e genotipo virale.

Risultati L'RNA virale è divenuto rilevabile entro i primi 3 mesi di vita in tutti i bambini (100%) e si è mantenuto positivo ai diversi controlli del follow-up. I genotipi virali sono risultati tutti coincidenti con quelli materni. In 6 (75%) bambini le transaminasi si sono mantenute persistentemente patologiche durante il successivo follow-up. **Conclusioni** L'infezione da HCV nel bambino decorre prevalentemente in modo paucisintomatico nella maggioranza dei casi e la malattia presenta generalmente caratteristiche di cronicità fin dall'esordio.

SUMMARY

Objectives Our aim was to analyze the evolution of HCV infection in children infected at birth. **Methods** Between September 1994 and December 1998 we analyzed in a prospective study 8 children born of anti-HCV and HCV RNA positive women. Each baby was controlled at birth, every 3 months during the first year of life, and then every 6 months searching for anti-HCV antibodies (ELISA 3, RIBA 2-3), HCV RNA (RT PCR), ALT and viral genotype.

Results Viral RNA was detectable in the first 3 months of life in all babies (100%) and remained positive during the follow-up. Viral genotypes were the same for mothers and their children. In 6 babies (75%) ALT remained pathologic during follow-up. **Conclusions** HCV infection in children usually has an asymptomatic outcome; the infection has chronic features in the majority of cases.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Bradley D.W., Cook E.H., Maynard J.E., et al. Experimental infection of chimpanzees with antihemophilic (Factor VIII) materials: recovery of virus like particles associated with nonA, nonB hepatitis. *J. Med. Virol.* 3, 253-269, 1979.
- [2] van der Poel C.L., Cuypers H.Y., Reesink H.W. Hepatitis C virus six years on. *Lancet* 344, 1475-1479, 1994.
- [3] Alter M.J. Residual risk of transfusion-associated hepatitis. NIH Consensus Development Conference on Infectious Disease Testing for Blood Transfusion, Bethesda, 1995, 23-27.
- [4] Schreiber G.B., Busch M.P., Kleinman S.H., et al. The

- risk of transfusion-transmitted viral infections. *New Engl. J. Med.* 334, 1685-1690, 1996.
- [5] Otho H., Terezawa S., Sasaki N., et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N. Engl. J. Med.* 330, 744-750, 1994.
- [6] Lin H-H, Kao J-H, Hsu H-Y, et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J. Infect. Dis.* 169, 638-641, 1994.
- [7] Zanetti A.R., Tanzi E., Paccagnini S., et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 345, 289-291, 1995.
- [8] Zanetti A.R., Tanzi E., Romanò L., Zuin G., Minola E, Vecchi L., Principi N. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology* 41, 208-212.