

Aleksandra Matyla-Radzewska, Jacek Wysocki

PRZEBIEG NATURALNY ZAKAŻENIA U DZIECI ORAZ TRANSMISJA RODZINNA WIRUSA C ZAPALENIA WĄTROBY

Katedra Profilaktyki Zdrowotnej
Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: Jacek Wysocki

W pracy przedstawiono wyniki obserwacji naturalnego przebiegu zakażenia wirusem C zapalenia wątroby wśród dzieci oraz problem transmisji zakażenia HCV w ich rodzinach.

Słowa kluczowe: WZW C, zakażenie HCV, transmisja rodzinna
Key words: hepatitis C, HCV infection, familial transmission

WSTĘP

Wykrycie przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dzieci często jest przypadkowe, gdy podczas wykonywania badań kontrolnych odkrywa się zwiększoną aktywność aminotransferaz (1,2). Ze względu na długi okres bezobjawowego nosicielstwa, specyficzny przebieg kliniczny choroby oraz późne następstwa zakażenia wirusem C u dzieci stanowi poważny problem zdrowotny (1-4). Dlatego wydaje się uzasadnione przesłedzenie kliniki zakażenia wirusem C wśród dzieci będących w obserwacji autorów tej pracy. Natomiast próba oceny transmisji horyzontalnej wirusa C w oparciu o analizę szerzenia się zakażenia HCV w rodzinach, być może pozwoli ludziom żyjącym z osobami zakażonymi HCV zwiększyć poczucie bezpieczeństwa wspólnego przebywania pod warunkiem przestrzegania podstawowych zasad higieny.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto ogółem 121 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 18 lat chorujących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wśród których było 78 chłopców i 43 dziewczynki. Pacjentów podzielono na dwie grupy:

grupa I – 70 dzieci leczonych preparatem Rebetron (interferon alfa 2b + rybawiryna), w której jako podgrupa I A wyodrębniono 13 pacjentów z chorobą nowotworową w wywiadzie;

grupa II – 51 dzieci z różnych przyczyn niezakwalifikowanych do w/w terapii.

Do obserwacji włączono również 35 rodzin, w których przeanalizowano sytuację epidemiologiczną zakażenia HCV.

Zbierając wywiad lekarski brano pod uwagę: wiek dziecka w momencie ujawnienia zakażenia, średni czas trwania zakażenia (od momentu postawienia rozpoznania WZW C do włączenia leczenia przeciwwirusowego Rebetronem), okres prawdopodobnego wystąpienia zakażenia HCV (na podstawie czasu wystąpienia czynników ryzyka zakażenia wirusem C zapalenia wątroby), okoliczności wykrycia zakażenia, oraz obraz kliniczny zakażenia.

Każdy pacjent poddany był pełnemu badaniu lekarskiemu. Analizując badania dodatkowe uwagę skupiono na oznaczeniu aktywności aminotransferaz, markerów serologicznych zakażenia HCV (testy immunoenzymatyczne ELISA Organon Teknika) oraz stężenia HCV RNA (AMPLICOR HCVTMTEST v.2,0 firmy ROCHE).

Diagnostyczną biopsję wątroby przeprowadzono u 83 dzieci. U większości oceny histologicznej dokonano wg klasyfikacji numerycznej w modyfikacji *Gabryela i Ziółkowskiego* z 1997 roku, określającej stopień aktywności zapalnej (*grading*) oraz stopień zaawansowania włóknienia (*staging*).

WYNIKI

W grupie dzieci zakwalifikowanych do leczenia przeciwwirusowego zakażenie HCV w przeważającej większości przypadków przebiegało bezobjawowo, a jego wykrycie najczęściej następowało przypadkowo.

Analizując okoliczności wykrycia zakażenia stwierdzono, że w grupie I najczęstszą (50,87%) bezpośrednią przyczyną postawienia diagnozy WZW C było przypadkowe stwierdzenie podwyższonej aktywności aminotransferaz. Wśród dzieci wyleczonych z choroby nowotworowej, zakażenie HCV wykryte zostało podczas rutynowych badań aktywności aminotransferaz oraz oznaczania obecności przeciwciał anti-HCV i/lub HCV RNA wykonywanych okresowo w trakcie leczenia choroby nowotworowej. W grupie II aż u 17,65% dzieci do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku zakażenia wirusem C doszło z powodu bliskiego kontaktu z osobą (matka lub ojciec), u której wykryto obecność przeciwciał anti-HCV. U żadnego z dzieci będących w naszej obserwacji nie stwierdzono występowania objawów pozawątrobowych związanych z zakażeniem HCV.

W pracy przyjęto podział na:

1 – pewny czas trwania zakażenia, czyli okres choroby od wykrycia zakażenia HCV do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego,

2 – prawdopodobny czas trwania zakażenia, to znaczy od momentu wystąpienia prawdopodobnych okoliczności zakażenia do wdrożenia terapii skojarzonej w grupie I i I A, a w grupie II do postawienia diagnozy.

Dane dotyczące średniego wieku ujawnienia zakażenia, rozpoczęcia terapii skojarzonej oraz pewnego i prawdopodobnego czasu trwania zakażenia zebrano w tabeli II.

Potencjalne drogi szerzenia się zakażenia HCV w badanej grupie przedstawiono na rycinie 1.

W analizie serologicznej zakażenia HCV, na 57 pacjentów z grupy I, obecność przeciwciał anti-HCV w surowicy krwi potwierdzono w 48 przypadkach, u 7 dzieci wynik był ujemny, a u 2 chłopców uzyskano zmienne wyniki: raz dodatni, innym razem ujemny. Obecność antygenu HBs stwierdzono u 3 pacjentów, a u jednego z nich obecny był jednocześnie antygen HBe (badaniem HBV DNA potwierdzono czynną replikację wirusa B). Spośród

Tabela I. Okoliczności wykrycia zakażenia HCV w grupie I i II (n=108)

Table I. The circumstances of detection of HCV infection in group I and II (n=108)

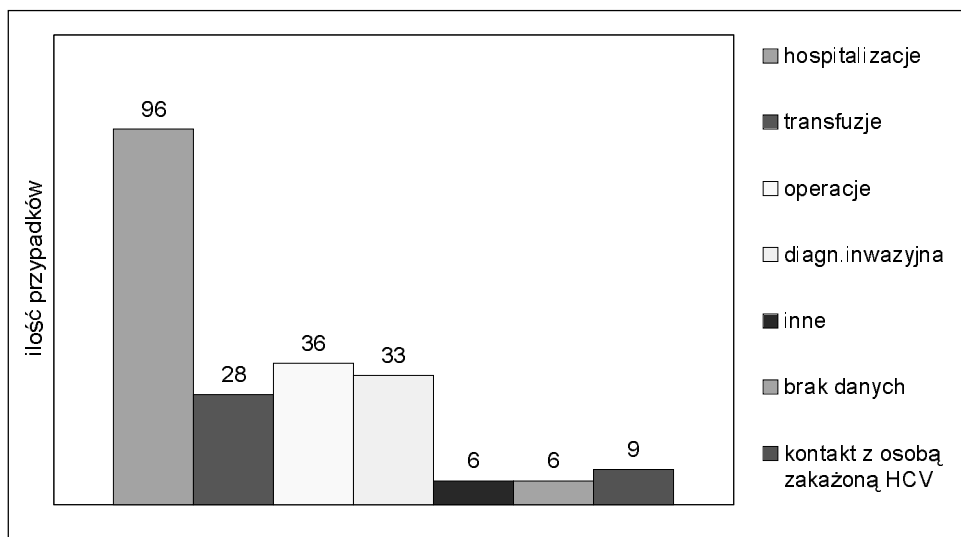
Objawy kliniczne	Dziewczynki	Chłopcy	Częstość występowania (%)
Bóle brzucha	3	4	6,48
Żółtaczka	1	4	4,63
Hiperbilirubinemia	1	2	2,78
Hepato- i/lub splenomegalia	0	3	2,78
Objawy pseudogrypowe	1	0	0,92
Objawy dyspeptyczne	1	2	2,78
Oslabienie, złe samopoczucie	1	0	0,92
Odbarwione stolce	0	1	0,92
Przypadkowe oznaczenie AspAT, ALAT	8	13	19,44
↑ AspAT i ALAT podczas hospitalizacji z innej przyczyny niż WZW	11	21	29,63
Oznaczenie aHCV przed diagnostyką inwazyjną	2	5	6,48
Kontakt z osobą zakażoną HCV	4	5	8,33
W trakcie leczenia WZW B	3	0	2,78
Nieznane okoliczności wykrycia	3	9	11,11

Tabela II. Średni wiek ujawnienia zakażenia, rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej oraz czas pewnego i prawdopodobnego trwania zakażenia HCV

Table II. The mean age of manifestation of infection, starting of antiviral therapy and the time of certain and probable duration of HCV infection

	Grupa I	Grupa I A	Grupa II
Wiek w momencie ujawnienia zakażenia	M- 9,1 ± 4,2	M- 9,1 ± 3,7	M- 7,6 ± 6,1
	K- 8,8 ± 3,1	K- 8,8 ± 4,7	K- 7,3 ± 5,5
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	13,1 ± 3,5	12,3 ± 3,6	-
Pewny czas trwania zakażenia (lata)	3,9 ± 2,5	3,5 ± 1,6	3,3 ± 2,8
Prawdopodobny czas trwania zakażenia (lata)	10,3 ± 4,4	6,0 ± 3,5	8,6 ± 5,6

13 dzieci leczonych w przeszłości z powodu choroby nowotworowej, u 8 uzyskano dodatnie przeciwciała przeciw HCV, u 2 wynik był ujemny, a w 3 przypadkach niejednoznaczny. U jednej dziewczynki stwierdzono ponadto obecność antygenu HBs i HBe w surowicy krwi (zakażenie wirusem B potwierdzono wykrywając materiał genetyczny wirusa B met. PCR). U 34 dzieci z grupy II stwierdzono dodatnie przeciwciała anti-HCV, u 14 wynik był ujemny, a u 3 pacjentów niejednoznaczny. W żadnym przypadku nie stwierdzono obecności antygenów HBs i HBe w surowicy krwi.



Ryc. 1. Rozkład prawdopodobnych źródeł zakażenia HCV

Fig. 1. The distribution of probable HCV infection sources

Tabela III. Średnie wartości aminotransferaz (AspAT, AIAT) oraz stężenia HCV RNA

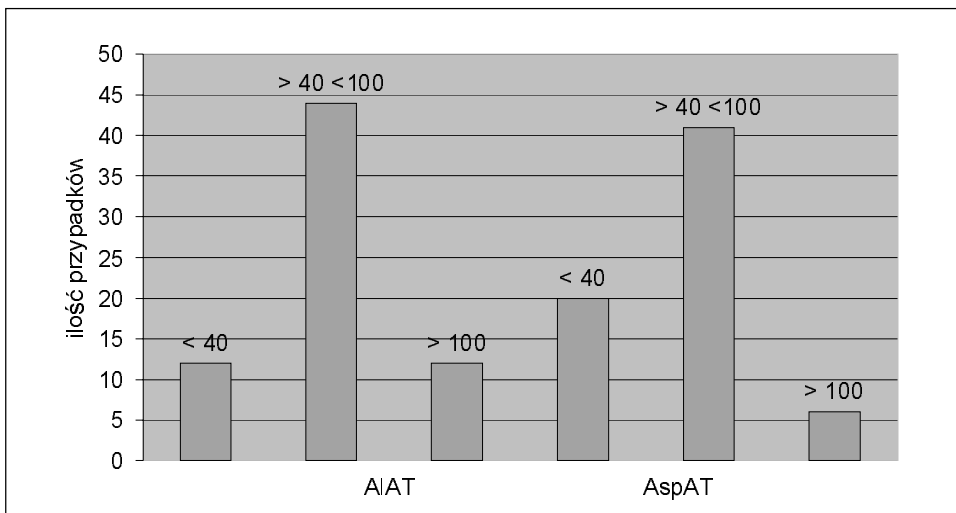
Table III. The mean levels of aminotransferase (AspAT, AIAT) and concentration of HCV RNA

	Chłopcy			Dziewczynki		
	Grupa I	Grupa I A	Grupa II	Grupa I	Grupa I A	Grupa II
AIAT (IU/l)	85,9±87,7	84,9±24,1	199,7±251,1	64,8±37,4	66,0±35,6	99,8±140,9
AspAT (IU/l)	62,4± 63,4	63,3±24,1	154,3±196,1	52,7±25,8	60,4±35,1	78,5±53,0
HCV RNA (pMol)	0,534±0,313	0,732±0,482	0,452±0,230	0,566±0,247	0,490±0,257	0,321±0,214

Średnie wartości aktywności aminotransferaz oraz stężenia HCV RNA w surowicy krwi w poszczególnych grupach zebrano w tabeli III.

Aktywność aminotransferaz w momencie kwalifikowania dzieci do leczenia przeciw-wirusowego przedstawiała się jak na rycinie 2.

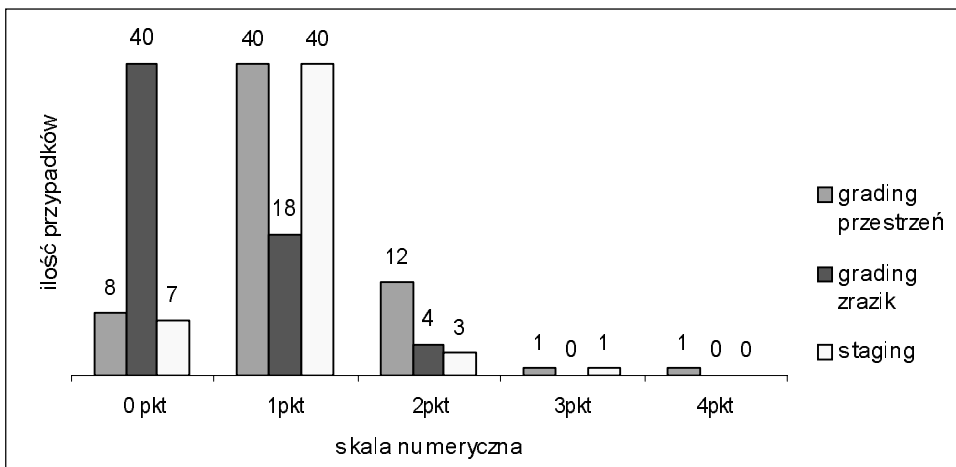
U 39 pacjentów z grupy I biopsjaty wątroby zostały ocenione w skali numerycznej wg Gabriely i Ziółkowskiego. Większość biopsjatów (25 na 39 tj. 64,1%) wykazywała w przestrzeniach wrotnych minimalną aktywność zmian zapalnych. W obrębie zrazików przeważająca liczba dzieci (25 na 39, tj. 64,1%) nie miała żadnych zmian – 0 punktów. W ocenie stopnia zaawansowania włóknienia dominowały (26 na 39) zmiany o niewielkim nasileniu ograniczone do przestrzeni wrotnych.



Ryc. 2. Aktywność AIAT, AspAT (IU/l) u dzieci z grupy I i IA w momencie kwalifikacji do leczenia.
 Fig. 2. The level of AIAT, AspAT (IU/l) in children et the qualification for the therapy.

W grupie dzieci z chorobą rozrostową większość bioptatów (4 z 10) przedstawiała minimalną aktywność zapalną w przestrzeniach wrotnych. Tylko u jednej dziewczynki stwierdzono ogniskową martwicę o dużym nasileniu. Również w obrębie zrazików przeważał brak jakichkolwiek zmian. Tylko w jednym przypadku stwierdzono obecność włóknienia mostkującego.

U 13 dzieci z grupy II większość ocenianych bioptatów wątroby wykazywała aktywność zapalną w przestrzeniach wrotnych na 1 punkt (11 z 13, tj. 84,61%). W 10 z 13



Ryc. 3. Ocena histologiczna bioptatów wątroby wg Gabryela i Ziółkowskiego
 Fig. 3. The histological evaluation of liver biopsy according to Gabryel and Ziółkowski scale

przypadków stwierdzono brak zmian zapalnych w obrębie zrazików. Również w ocenie zaawansowania włóknienia dominowały zmiany o niewielkim nasileniu – 1 punkt (9/13); nie stwierdzono włóknienia mostkującego ani marskości.

Oceny problemu horyzontalnej drogi szerzenia się zakażenia wirusem C w 35 rodzinach, w których u co najmniej jednej osoby (dziecko lub rodzic) rozpoznano zakażenie HCV dokonano na podstawie oznaczenia obecności HCV-RNA w surowicy krwi. Na 26 przypadków, w których zakażenie HCV pierwotnie rozpoznano u matek, obecność HCV RNA stwierdzono u 8 dzieci tj. 30,77%, a w 2 na 18 wykonanych oznaczeń (11,11%) również u partnerów tych kobiet. Z kolei na 6 rodzin, w których diagnostykę prowadzono z powodu rozpoznania WZW C u dziecka, obecność HCV RNA wykryto w jednym przypadku u 2 siostr i matki, a w innej rodzinie u obojga rodziców. Nie potwierdzono transmisji zakażenia na dziecko w rodzinie, gdzie oboje rodziców chorowało na przewlekłe WZW C.

DYSKUSJA

Naturalny przebieg zakażenia HCV u dzieci różni się nieco od obserwowanego u dorosłych. Na ogół przebieg choroby jest łagodniejszy, rzadziej rozwija się przewlekłe zapalenie wątroby i częściej – w ok. 20% przypadków – dochodzi do samoistnej eliminacji zakażenia (3,5). Szybki rozwój marskości dotyczy prawie wyłącznie dzieci ze współistniejącymi ciężkimi schorzeniami ogólnoustrojowymi lub u dzieci wyleczonych z rozrostowych chorób hematologicznych (6,7). U dzieci nieobciążonych żadnymi dodatkowymi schorzeniami, mimo wieloletniego trwania zakażenia, w badaniu histopatologicznym stwierdza się niewielkie nasilenie zmian zapalnych i brak lub niewielkiego stopnia włóknienie (3,5,8). W grupie badanych dzieci nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy pewnym czasem trwania zakażenia HCV a aktywnością AspAT, AlAT w momencie postawienia diagnozy i ich wartościami maksymalnymi (9). Ponieważ nie potwierdzono cytowanych w innych publikacjach (4) zależności pomiędzy aktywnością AlAT a stopniem martwicy w przestrzeniach wrotnych oraz czasem trwania choroby a nasileniem włóknienia, nasuwa się wniosek o konieczności wykonywania biopsji wątroby u dzieci z rozpoznanym WZW C (3,10). W ponad 30% badanych rodzin potwierdzono współistnienie zakażenia HCV u matek i ich dzieci, czyli znacząco częściej niż podają inni autorzy (9,11). Być może wynika to z faktu, że aż połowa oznaczeń wykonywana była u dzieci urodzonych przez kobiety zakażone wirusem C, a droga perinatalna jest coraz częściej uznawana za najczęstsze źródło zakażenia HCV (7). U 2 z nich stwierdzono dodatkowo koinfekcję wirusem HIV, która zwiększa ryzyko zakażenia wirusem C (1,11).

WNIOSKI

1. Najczęstszym czynnikiem ryzyka zakażenia HCV była hospitalizacja.
2. Skąpo- lub bezobjawowy przebieg zakażenia HCV powoduje, że do postawienia diagnozy dochodzi przypadkowo.
3. Ograniczenie diagnostyki do oznaczania przeciwciał anti-HCV nie pozwoliłoby na rozpoznanie zakażenia HCV u prawie co czwartego dziecka.
4. W grupie dzieci leczonych nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy pewnym czasem trwania zakażenia HCV a aktywnością aminotransferaz (AspAT,

AIAT) w momencie postawienia diagnozy i ich wartościami maksymalnymi.

5. Nie obserwowano zależności między pewnym czasem trwania zakażenia HCV a nasileniem włóknienia (*staging*).

6. Należałoby dokładniej prześledzić udokumentowany czas wspólnego przebywania z osobą zakażoną jako czynnik sprzyjający transmisji rodzinnej.

A Matyla-Radzewska, J Wysocki

NATURAL COURSE OF INFECTION IN CHILDREN AND FAMILIAL TRANSMISSION
OF C VIRAL HEPATITIS

SUMMARY

The aim of these studies was the analysis of the natural course of HCV infection in children and the familial transmission of this virus. The results confirmed the benign character of infection with only mildly elevated aminotransferase level and mainly minimal histological abnormalities. It has been demonstrated a relatively high incidence of intrafamilial transmission of HCV infection.

PIŚMIENNICTWO

1. Jara P, Resti M, Hierro L, i in. Chronic Hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003;36:275-80.
2. Januszkiewicz D, Wysocki J, Nowak J. Hepatitis B and C virus infection in children with malignancies in Poland. *Eur J Paediatr* 1997;156:454-56.
3. Tovo PA, Newell ML. Hepatitis C in children. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:245-50.
4. Resti M. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31:489-93.
5. Guido M., Rugge M., Jara P, i in. Chronic hepatitis C in children: pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998;115:1525-29.
6. Guido M., Bortolotti F., Rugge M. Is liver biopsy needed in children with chronic hepatitis? *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61:214-16.
7. Zanetti AR, Tanzi E, Romano L, i in. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology* 1998;41:208-12.
8. Ruiz-Moreno M, Leal-Orozco A, Millian A. Hepatitis C infection in children. *J Hepatol* 1999; 31:124-29.
9. Azzari C, Resti M, Bortolotti F. Serum levels hepatitis C virus RNA in infants and children with chronic hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:314-17.
10. Kage M, Fujisawa T, Shiraki K, i in. Pathology of chronic hepatitis C in children. *Hepatology* 1997;26:771-75.
11. Woynarowski M. Specificity of viral liver diseases in children. *Hepatol Pol* 1997;4:73.

Adres autorów:

Aleksandra Matyla-Radzewska
Oddział Niemowlęcy II
SP ZOZ nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu
ul. Nowowiejskiego 56/58, 61-734 Poznań
e-mail: olenka@icpnet.pl