

Hepatitis per virus B i C en la infància (i II): hepatitis C

Esperanza Castejón, Javier Martín, Vicente Varea

Secció de Gastroenterologia, Hepatologia i Nutrició Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Objectius formatius

1. Conèixer els factors epidemiològics de l'hepatitis vírica C i els canvis en la incidència al nostre medi els darrers anys.
2. Conèixer-ne les principals vies de transmissió i les mesures eficaces per prevenir-la.
3. Saber interpretar les dades serològiques i el significat de l'evolució que fan al llarg del desenvolupament de la malaltia.
4. Conèixer els diferents patrons evolutius en el curs natural de la malaltia.
5. Conèixer els possibles tractaments de l'hepatitis C, i la situació idònia per iniciar-los.
6. Establir un pla de seguiment adequat per als pacients pediàtrics afectats d'hepatitis crònica C.

El virus

L'hepatitis no A no B és l'hepatitis més freqüent després de les causades pels virus A i B. Es va descriure per primera vegada el 1974 i un any després es va associar per primera vegada amb derivats hemàtics. El 1989 es va aïllar el virus de l'hepatitis C en mones.

El virus C és un virus RNA que pertany a la família dels flavivirus; té una mida de 30 a 60 nm de diàmetre i consta d'un embolcall de lípids i un genoma amb una cadena única de RNA. Aquesta cadena conté una regió estructural que codifica les proteïnes de la càpside nuclear i de l'embolcall, i una porció no estructural que codifica les proteïnes implicades en el cicle de replicació viral.

Correspondència:

Javier Martín de Carpi

Secció de Gastroenterologia, Hepatologia i Nutrició
Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu

Pg. Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat

Treball rebut: 28-04-04. Treball acceptat: 03-05-04.

Castejón E, Martín J, Varea V.

Hepatitis per virus B i C en la infància (i II): hepatitis C.
Pediàtr Catalana 2004; 64: 192-196.

El virus de l'hepatitis C és un virus heterogeni amb al menys sis genotips i amb els subtipus corresponents, que utilitzen lletres (a, b...) en la nomenclatura. Aquesta variabilitat té importància per al diagnòstic, la patogènia i el tractament, fins i tot per al possible desenvolupament d'una vacuna efectiva. El genotip és un dels factors predictius més importants per a la resposta al tractament amb interferó o interferó i ribavirina. Els genotips més freqüents a escala mundial són 1a, 1b, 2c i 2b. A l'Estat espanyol, igual que als Estats Units i el Japó, predominen l'1a i l'1b, mentre que el genotip 4 és el més freqüent al nord de l'Àfrica, el 5 a l'Àfrica subsahariana i el 6 a Àsia. La resposta al tractament és pitjor en pacients infectats amb el genotip 1 (el més freqüent a escala mundial) enfront dels infectats amb el 2 o el 3.

Epidemiologia i transmissió en la infància

- La via de transmissió del virus de l'hepatitis C en l'edat pediàtrica ha variat els darrers anys. Abans de l'any 1992 el 50% dels infants s'infectaven per via parenteral o transfusional; a partir d'aquest any, la transmissió vertical (fills de mare hepatitis C positiva) és la responsable del 95% dels casos.
- S'han detectat anticossos anti-VHC al calostre. Malgrat això, avui en dia la lactància materna, no està contraindicada en aquests pacients.
- El 80% dels infectats per via vertical evolucionen cap a la cronicitat i el 20% restant cap a la resolució espontània. Per catalogar l'hepatitis C de crònica cal fer un seguiment de com a mínim tres anys.

L'hepatitis C té una distribució global, amb una prevalença del 0.3% a escala mundial, que en zones endèmiques pot arribar a ser d'entre el 30% i el 75%, i en l'edat pediàtrica del 0.2-0.3%.

La via de transmissió del virus de l'hepatitis C en l'edat pediàtrica ha variat els darrers anys. Abans de l'any 1992 el 50% dels infants que s'infectaven ho feien per via parenteral o transfusional, i l'altre 50% era de transmissió vertical (fills de mare hepatitis C positiva); a partir d'aquest any, la via vertical és la responsable del 95% dels casos. Dins la transmissió parenteral o

transfusional, les causes més freqüents són les transfusions de sang o hemoderivats, l'hemodiàlisi, la cirurgia i els trasplantaments.

Només les mares anti-VHC+ amb virèmia positiva (RNA-VHC+) poden transmetre la infecció. La taxa de transmissió vertical és del 5% al 10%, i el risc augmenta fins al 14% quan s'associa a positivitat per al virus d'immunodeficiència humana (VIH), de manera secundària a un augment en els nivells de RNA viral en les pacients coinfectades.

Uns altres factors que també estan associats a la transmissió vertical són els següents:

- Hepatitis crònica materna (amb elevació de les transaminases).
- Nivells de virèmia elevats en la mare (detectats per PCR al final de l'embaràs).
- Procediments invasius en el part.
- Bossa trencada de més de 4 hores.

La transmissió sembla que es produeix durant l'embaràs (intraúter) o durant el treball de part, i el risc no disminueix quan el part es fa per cesària electiva.

S'han detectat anticossos anti-VHC al calostre; malgrat això, avui en dia la lactància materna no està contraindicada en aquests pacients. La taxa de transmissió en els infants que reben alimentació materna ha estat la mateixa que en els infants alimentats amb biberó.

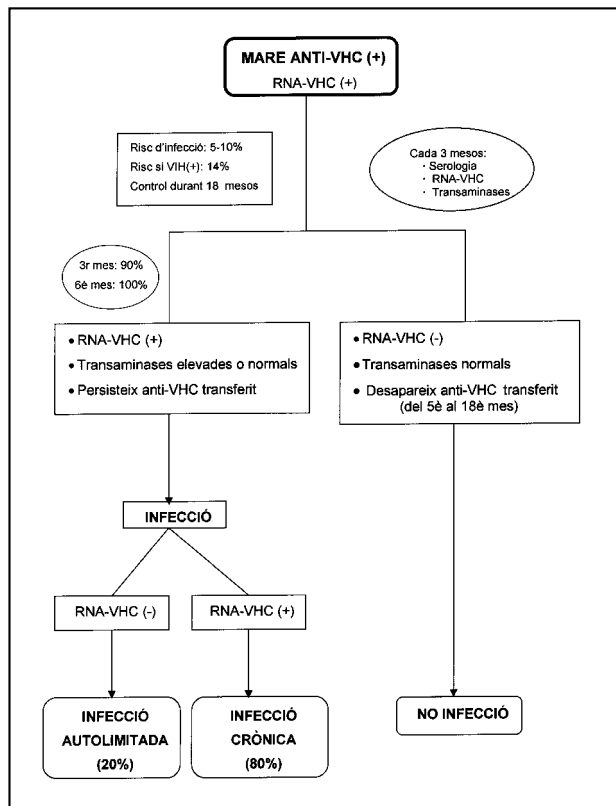


Fig. 1. Seguiment de la transmissió vertical de l'hepatitis C.

La infecció vertical es defineix en el cas de fills de mare anti-VHC+ i RNA-VHC+, en els quals es detecta virèmia (RNA-VHC+) en alguna determinació feta el primer any de vida (a partir del tercer mes de vida) o en el qual persisteixen anticossos anti-VHC+ després dels divuit mesos. En la figura 1 es mostra l'esquema de seguiment recomanat en fills de mares infectades per VHC.

La majoria dels infants infectats per transmissió vertical presenten disfunció hepàtica amb elevació de les transaminases durant el primer any de vida, amb un pic de màxima incidència que se situa entre el tercer mes i el novè.

El 80% dels infectats per via vertical evolucionen a la cronicitat i el 20% restant cap a la resolució espontània amb negativització sostinguda de la virèmia i funció hepàtica normal mantinguda. Per catalogar l'hepatitis C de crònica cal fer un seguiment de com a mínim tres anys, a diferència dels adults, en els quals es defineix a partir del sisè mes.

Patogènia

La patogènia de la lesió hepàtica en l'hepatitis crònica C no és ben coneguda. Es descriu una acció citotòpica directa del virus juntament amb una resposta immunitària enfront de l'hepatòcit.

Algunes proteïnes del virus han estat implicades en la citòlisi de les cèl·lules hepàtiques i en la resistència al tractament amb interferó. Les proteïnes del core regularien l'apoptosi de les cèl·lules infectades i interferirien en el metabolisme intracel·lular dels lípids i les lipoproteïnes amb un efecte directe en el desenvolupament d'esteatosi.

El segon mecanisme de lesió hepàtica és la resposta immune a la infecció. Això ho suggereix la presència de fol·licles limfoides en l'espai portal que contenen limfòcits B i T i per la posterior expressió d'antígens de classe II, igual que passa en les hepatitis autoimmunes. També es troben sovint limfòcits T citotòxics al fetge i en sang perifèrica.

Evolució natural de l'hepatitis C

Hepatitis C aguda

El període d'incubació i la severitat de la fase aguda pot tenir relació amb la quantitat viral inoculada i amb la via d'inoculació; a més, aquesta fase és més freqüent en els individus addictes a drogues per via parenteral que en els infectats a través de transfusions.

El període d'incubació es prolonga de 2 a 26 setmanes. El més freqüent és que la fase aguda sigui asintomàtica –menys del 25% dels pacients presenten icterícia–. Es poden presentar anorèxia, astènia, fatiga

i dolor abdominal. Analíticament es manifesta per una elevació moderada de les transaminases, amb valors entre 200 i 600 UI/L. El primer marcador d'infecció per hepatitis C és la detecció de RNA-VHC mitjançant tècniques de reacció en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de la segona setmana. Els anticossos enfront al virus (anti-VHC) es detecten entre la segona i la sisena setmana.

L'evolució cap a una hepatitis fulminant és molt rara, tot i que és més freqüent quan hi ha una coinfecció amb el virus de l'hepatitis B.

Hepatitis C crònica

La cronicitat té lloc en el 70-85% de les infeccions per virus C i es defineix com la persistència d'hipertransaminasèmia durant més de sis mesos juntament amb virèmia positiva. El patró evolutiu observat en infants amb infecció vertical suggereix que el diagnòstic d'hepatitis C crònica s'ha de fer quan un individu és virèmic (RNA-VHC+) i han transcorregut al menys tres anys des del contacte.

La majoria de les infeccions cròniques són asintomàtiques i es detecten per una elevació anormal de les transaminases o dins el programa de cribratge en població amb risc d'infecció. L'elevació de les transaminases sol ser moderada –en el 50% és menor a dues vegades el seu valor normal–, i sovint es presenta de manera fluctuant. Aquest patró s'associa amb una progressió a malaltia greu i hepatopatia crònica.

En l'edat pediàtrica no hi ha diferències clíniques ni evolutives entre els infectats per via transfusional i per transmissió vertical, si bé cal tenir en compte que el 40% dels pacients tenen una malaltia crònica de base (leucèmies, anèmies hemolítiques...). La suma d'altres factors mèdics, com l'hemosiderosi secundària o factors tòxics o virològics poden empitjorar el pronòstic. El 80% dels pacients infectats evoluciona a una hepatitis crònica, però només un 2-3% presentarà una hepatopatia greu abans dels 18 anys. Aquesta evolució «més benèvola» sembla que té relació amb l'absència d'altres factors, com ara l'alcohol. El 5% dels pacients presentarà una curació, amb normalització mantinguda de les transaminases, i el 40% presentarà un patró oscil·lant de nivells de transaminases.

En l'hepatitis C crònica es descriuen manifestacions extrahepàtiques, la més freqüent de les quals és la crioglobulinèmia mixta. Les crioglobulines sèriques es componen de complexos immunes de VHC i anticossos VHC, immunoglobulines, factor reumatoide i complement. Es detecten fins en un 30-50% de pacients amb hepatitis C crònica sense presentar clínica. Les manifestacions més freqüents són al·lèrgies, síndrome de Raynaud i púrpura. Altres manifestacions extrahepàtiques són glomerulonefritis, vasculitis, porfíria i neuropatia, que poden tenir una evolució

tòrpida. També s'associa a altres malalties immunitàries, però aquesta associació encara no està ben definida i necessita uns estudis més amplis. Fins al 7% dels pacients presenten marcadors d'autoimmunitat: anticossos antinuclears (ANA), anticossos antimúscul llis (SMA) i antimicrosomes del fetge i del ronyó (LKM). La presència d'anticossos antimúscul llis es relaciona amb un pitjor pronòstic i una pitjor resposta al tractament. També s'ha relacionat amb tiroïditis, líquen pla i eritema nodós (Taula I).

TAULA I

Manifestacions extrahepàtiques d'hepatitis C

Malalties relacionades	Evidència d'associació
Crioglobulinèmia mixta	+++
Glomerulonefritis	+++
Porfíria cutània tardana	+
Linfoma de baix grau de malignitat	+/-
Tiroïditis autoimmune	+/-
Líquén pla	+/-
Síndrome de Sjögren	-
Anèmia-aplàsia	-
Poliarteritis nodosa	-
Eritema nodós	-
Fibrosi pulmonar idiopàtica	-

Progressió dinàmica de la fibrosi en l'hepatitis C crònica

El grau de fibrosi hepàtica és un factor predicteu de la progressió cap a cirrosi. Hi ha una correlació directa entre estat de fibrosi, edat en el moment de la biòpsia i durada de la infecció. L'interès a determinar la velocitat de la progressió fibròtica i el seu estudi ha permès suggerir la presència de tres grups diferents de pacients en la població general. Hi ha un primer grup de fibrosants ràpids, al voltant d'un terç de la població, que desenvoluparan una cirrosi hepàtica en menys de vint anys des de l'inici de la infecció en el cas que no es faci cap tractament; els fibrosants intermedis (36%) ho faran en uns trenta anys, i el 31% restant, els fibrosants lents, la desenvoluparan al cap de més de cinquanta anys.

Hi ha diferents factors que s'han relacionat clarament amb la velocitat de la progressió a cirrosi: durada de la infecció, edat, sexe masculí, consum d'alcohol, coinfecció per VHI i xifres de CD4 baixes. Els pacients cirròtics adults presenten una taxa de descompensació del 2-5% anual i una evolució cap a hepatocarcinoma del 3-10% anual.

Diagnòstic

La presència d'anticossos anti-VHC indica exposició al VHC. Són IgG i solen aparèixer a les 4-5 setmanes de la infecció. Tenen una sensibilitat i una especificitat del 95% i el 97%. Poden ser falsos negatius en pacients immunodeprimits. La presència en nounats de mares afectades d'hepatitis C indica el pas d'anticossos de la mare al fill. No són indicadors d'infecció per sota dels 18 mesos, però un cop passada aquesta edat n'esdevenen suggestius (Taula II)⁷.

TAULA II

Interpretació de la serologia en l'hepatitis C

Anti-VHC (+) Exposició	RNA-VHC (+) Infecció
Anti-VHC (+) + RNA-VHC (+) Infecció	Anti-VHC (+) + RNA-VHC (-) Hepatitis resolta

Els marcadors serològics d'infecció pel virus de l'hepatitis C són més limitats i més fàcils d'interpretar que en el cas de l'hepatitis B (Taula II): anticossos anti-VHC, detectats pel mètode d'ELISA o per *immuno blot* recombinant, i la detecció de RNA-VHC mitjançant tècniques d'ampliació genòmica (PCR).

La presència d'anticossos anti-VHC indica exposició al VHC. Són IgG i solen aparèixer a les 4-5 setmanes de la infecció. Tenen una sensibilitat i una especificitat del 95% i el 97%. Poden ser falsos negatius en pacients immunodeprimits. La presència en nounats fills de mares afectades d'hepatitis C indica, en sentit estricte, el pas d'anticossos de la mare al fill. No són indicadors d'infecció per sota dels 18 mesos, però un cop passada aquesta edat n'esdevenen suggestius.

La detecció de l'RNA viral indica infecció actual i s'utilitza per al monitoratge de la resposta al tractament amb antiretrovirals (Fig. 2). Els nivells de RNA-VHC a les 12 setmanes de tractament determinaran la continuació del tractament. Si no hi ha hagut un descens de RNA-VHC o el descens és inferior a 2 log₁₀, es considera que no hi ha resposta al tractament i és indicació de finalitzar-lo. Si en aquest temps l'RNA-VHC és negatiu, es parla de bona resposta i es manté el tractament fins a les 48 setmanes. En el grup en què a les 12 setmanes hi ha un descens de RNA-VHC de fins a 2 log₁₀ es manté el tractament fins a les 24 setmanes i es torna a avaluar. Si a les 24 setmanes l'RNA-VHC és negatiu, el tractament es manté fins a les 48 setmanes, i, si persisteix, el tractament se suspèn.

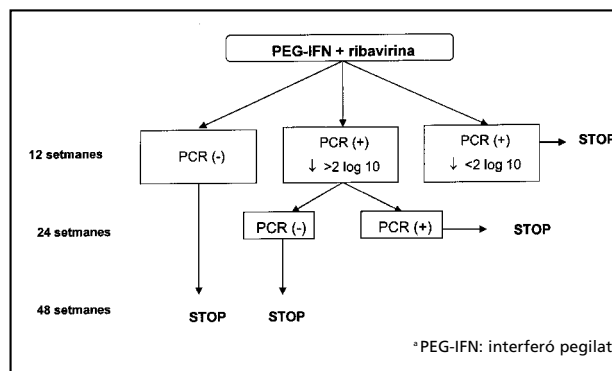


Fig. 2. Esquema terapèutic de l'hepatitis C amb monitoratge de la virèmia.

La detecció de RNA viral també s'usa per definir la «resposta sostinguda». Es parla de resposta sostinguda quan l'RNA-VHC quantitatiu és negatiu 24 setmanes (6 mesos) després de finalitzar el tractament. Passat aquest temps, la recaiguda és molt rara. El 20-25% dels pacients que presenten RNA-VHC negatiu en finalitzar el tractament presenten una recaiguda en els sis mesos següents, per això s'han posat en marxa noves tècniques més sensibles (*target amplification technique*), que detecten nivells de RNA-VHC de fins a 5-10 UI/ml.

Hi ha altres línies d'investigació per detectar l'antigen del core del VHC que sembla que es correlacionen bé amb els nivells de RNA-VHC.

Tractament

La decisió de tractar o no tractar s'ha de prendre en funció de diferents variables: edat del pacient, genotip del virus, presència d'altres malalties associades i grau de lesió hepàtica demostrada per biòpsia. Així, els pacients amb RNA-VHC viral positiu i anticossos anti-VHC positiu amb transaminases normals, mal anomenats fa uns anys «portadors d'hepatitis C», no han de ser tractats per la baixa taxa de resposta.

El tractament habitual utilitzat en adults ha estat l'interferó alfa, tant sol com combinat amb ribavirina. Els darrers anys, la tendència més estesa és l'associació de ribavirina amb interferó pegilat. La unió de l'interferó a un etilenglicol ofereix unes característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques que permeten administrar-lo un cop la setmana. La ribavirina s'administra de manera diària.

El temps de tractament, com hem assenyalat prèviament, sol ser de 48 setmanes. L'eficàcia del tractament es mesura per la negativització de la virèmia al final del tractament i sis mesos després (resposta sostinguda). El 98% dels que presenten aquesta resposta sostinguda no tindran recaigudes i poden ser considerats curats de la infecció, tot i que poden tenir lesions hepàtiques residuals de fibrosis.

La taxa de l'eficàcia del tractament és variable, i són factors de millor pronòstic el sexe femení, els genotips VHC diferents de l'1, l'edat menor de 40 anys i l'absència de cirrosi. Es descriu una negativització de la virèmia en el 12-71% i una resposta sostinguda posttractament del 8-50% amb l'ús d'interferó alfa com a monoteràpia. La resposta que s'obté amb el tractament combinat en adults és del 30-40% en pacients infectats amb un genotip 1 i de gairebé el 80% quan es tracta d'un genotip diferent de l'1 (2 o 3). L'experiència en infants és reduïda i limitada, i s'utilitzen els mateixos esquemes de tractament que en adults. Els resultats publicats varien segons les sèries, ja que el nombre de pacients inclosos és petit.

La dosi d'interferó alfa utilitzat com a monoteràpia és de 5 mU/m², tres cops la setmana subcutani durant un any. Es pot observar la resposta al tractament cap al tercer mes de l'inici del tractament. Els darrers anys s'ha iniciat el tractament combinat d'interferó pegilat (1,5 µg/kg/setmana) i ribavirina (15 mg/kg/dia via oral) en assaigs clínics en infants més grans de 3 anys amb transaminases elevades, anticossos anti-VHC, RNA-VHC positiu en sèrum i lesions histològiques d'hepatitis crònica, i s'ha aconseguit una resposta sostinguda més gran que en adults, arribant a ser d'un 49% i un 61% en dos estudis multicèntrics. El pla de tractament és de 48 setmanes de durada, segons el protocol dels adults. Els efectes secundaris derivats d'aquest tractament són semblants als descrits en adults. Els més freqüents són els relacionats amb l'administració de les primeres dosis d'interferó, com ara febre o mialgies, i quadre pseudogripal o alteracions hematològiques, com leucopènia i neutropènia. Altres problemes menys freqüents són les malalties autoimmunes o psiquiàtriques. L'efecte secundari més freqüent de la ribavirina és l'anèmia hemolítica.

Bibliografia

- 1 Alberti A. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38: S104-S118.
- 2 Alberti A. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31: S117-S124.
- 3 Conte D, Fraguelli M. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus infection and rate of VHC vertical transmission in a cohort of 15250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31: 751-755.
- 4 De la Vega A, Frauca E. Conducta ante la hepatitis por el VHC. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Barcelona: Doyma 2002; 5: 203-213.
- 5 Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998; 115: 1525-1529.
- 6 Hierro L. Hepatitis C crónica. Evolución y tratamiento. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *An Pediatr* 2003; 58: 489-491.
- 7 Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl): 9-16.
- 8 Thompson J. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic hepatitis C: A systematic review. *J Hepatol* 2004; 40: 491-500.
- 9 Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1280-1284.