

# Congenital Hepatitis C in Children: a case study and literature review

El-Lababidi, N., Frühauf, P.

Centre for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

Citation | El-Lababidi, N., Frühauf, P. (2018). Kongenitální hepatitida C u dětí: kazuistika a přehled literatury. *Adiktol. prevent. léčeb. praxi*, 1(3), 176–180.

**Summary** | Hepatitis C is a major global issue with increasing incidence levels. At least 177.5 million people are estimated to live with this infection. The Hepatitis C virus (HCV) belongs among the RNA viruses from the Flaviviridae family. It is divided into six genotypes. The most common routes of HCV transmission include intravenous drug abuse, unprotected genital-genital and genital-anal sex, tattooing, and piercing. In the past the infection was also communicated by untreated blood

transfusions. HCV can be transmitted vertically from the mother to the foetus during pregnancy and/or while giving birth. The risk of the foetus being infected does not exceed 15%. Up to 20% spontaneous clearance of the virus by the age of four has been observed. Another 6–12% of those infected with HCV are spontaneously cured before they reach adulthood. This case study demonstrates the numerous changes which the therapy of HCV infection has undergone over time.

**Keywords** | Hepatitis C – Congenital infection – Eradication treatment – Interferon  $\alpha$ -2a – Pegylated Interferon  $\alpha$ -2b – Direct Acting Agents

Submitted | 16 August 2018

Accepted | 30 October 2018

Grant support | Ministry of Health grant No. RVO VFN 64165/2012.

Correspondence address | Nabil El-Lababidi, M.D., Centre for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Ke Karlovu 2, 121 00 Prague 2, Czech Republic

nabil.el-lababidi@vfn.cz

# Kongenitální hepatitida C u dětí: kazuistika a přehled literatury

El-Lababidi, N., Frühauf, P.

Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy, Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK a VFN v Praze

Citace | El-Lababidi, N., Frühauf, P. (2018). Kongenitální hepatitida C u dětí: kazuistika a přehled literatury. *Adiktol. prevent. léčeb. praxi*, 1(3), 176–180.

**Souhrn** | Onemocnění hepatitidou C je závažným celosvětovým problémem s rostoucí incidencí. Odhaduje se, že tímto onemocněním je nakaženo minimálně 177,5 milionu obyvatel. Virus hepatitidy C (HCV) se řadí mezi RNA viry čeledi Flavivirů. Rozlišuje se šest genotypů. K nakažení HCV dochází nejčastěji při nitrožilním abúzu drog, nechráněným pohlavním stykem genitogenitálním nebo genitoanálním, tetováním a při zavádění tělesných ozdob (piercing). V minulosti

docházelo k infekci i neošetřenou krevní transfúzí. HCV se může přenést vertikálně z matky na plod během těhotenství a/nebo porodu. Riziko infekce plodu nepřekračuje 15 %. Až ve 20 % dochází do 4 let věku ke spontánní clearance viru, u dalších 6–12 % dochází k odeznění infekce před dosažením dospělosti. Terapie HCV infekce prošla v průběhu let mnoha změnami, jak demonstruje následující kazuistika.

**Klíčová slova** | Hepatitida C – Kongenitální infekce – Eradikační terapie – Interferon  $\alpha$ -2a – Pegylovaný interferon  $\alpha$ -2b – Přímo působící virostatika

Došlo do redakce | 16. srpna 2018

Přijato k tisku | 30. října 2018

Grantová podpora | Tento článek vznikl za podpory grantu Ministerstva zdravotnictví ČR RVO VFN 64165/2012.

Korespondenční adresa | MUDr. Nabil El-Lababidi, Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy, Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK a VFN v Praze, Ke Karlovu 2, 121 00 Praha 2

miroslav.bartak@lf1.cuni.cz

## 1 POPIS PŘÍPADU

Dívka z druhé fyziologické gravidity (1x abort na přání matky), průběh těhotenství a porodu bez komplikací. Po narození se rozvinula u dívky novorozenecká žloutenka, ale bez nutnosti fototerapie. Hyperbilirubinémie přetrvávala po dobu následujících 3 měsíců od propuštění do domácí péče. Vzhledem k plnému kojení a protrahované elevaci hladiny bilirubinu byl ikterus hodnocen jako žloutenka kojeného dítěte. Hladina bilirubinu se v dalším průběhu normalizovala, ale rozvinula se hepatopatie, zpočátku s izolovanou elevací GMT, následně i s elevací transamináz. Dívka byla široce vyšetřena a byla zjištěna pozitivita anti-HCV a následně i PCR HCV v její krvi. Při vyšetření matky byla zjištěna elevace transamináz a pozitivita anti-HCV protilátek při negativitě PCR. Dodatečně bylo zjištěno, že matka byla v minulosti drogově závislá na nitrožilně podávaných substancích. Hepatopatie dívky byla hodnocena jako kongenitální HCV infekce a ve věku 8 měsíců byla zahájena terapie interferonem  $\alpha$ -2a (IFN) s podkožní aplikací 3x týdně. U dívky se objevily nežádoucí účinky běžně popisované při této terapii. Zpočátku byla po aplikacích febrilní, dále se rozvinula měnlivá neutropenie a anémie. Dávka IFN byla vždy modifikována dle aktuálních hodnot neutrofilů. Terapie interferonem byla, i přes opakované kúry v délce 2,5 let, neúspěšná a přetrvávala pozitivita PCR HCV. Terapeutické pokusy byly ukončeny a dívka byla nadále sledována ambulantně.

V průběhu času a s vývojem a větší dostupností diagnostických metod bylo zjištěno ve věku 11,5 let, že dívka je nakažená genotypem HCV 1b, který je považován za prognosticky negativní faktor pro úspěšnost léčby. Počet HCV partikulí zjištěný metodou PCR byl vysoký.

Ve věku téměř 14 let byla provedena jaterní biopsie k evaluaci aktivity zánětu a přítomnosti fibrotických či cirhotických změn. Jaterní biopsie prokázala jen mírnou chronickou hepatitidu bez event. cirhózy. Ve věku 15 let byla zahájena eradikační terapie HCV za použití tehdy doporučené kombinované terapie pegylovaným interferonem  $\alpha$ -2b (PEG-INF) 1x týdně a ribavirinem podávaným 2x denně ústy. Terapie měla trvat po dobu 48 týdnů. U dívky došlo k rozvoji četných nežádoucích účinků terapie PEG-INF, a to jak na klinické (cefalea, únava, nechutenství, hubnutí, rozvoj ekzému), tak i laboratorní (leukopenie s intermitentní neutropenií a anémie) úrovni. Dívka měla negativní prognostické faktory pro úspěšnost terapie (HCV genotyp 1b, předchozí neúspěšné pokusy o terapii za použití IFN). Pravděpodobnost úspěchu terapie v takovém případě se, dle četných studií, pohybovala okolo 15 %. Dalším negativním prognostickým faktorem bylo nedosažení rapidní odpovědi neboli RVR (Rapid Virological Response, tj. negativita PCR HCV ve 4. týdnu terapie) a následně i kompletní časná virologická odpověď, tzv. cEVR (Complete Early Virological Response, tj. negativita PCR HCV ve 4. a 12. týdnu terapie). Počet kopií HCV partikulí byl se stoupajícím trendem i ve 24. týdnu, což činilo pravděpodobnost dosažení setrvalé virologické od-

povědi (SVR – Sustained Virological Response) velmi nízkou. V 36. týdnu terapie bylo PCR HCV nadále pozitivní, terapie byla považována za neúspěšnou a byla ukončena, dívka zůstala nadále v ambulantním sledování. Po ukončení terapie došlo postupně k vymizení klinických obtíží spojených s léčbou a k normalizaci krevního obrazu.

S dalším rozvojem medicíny a vyvinutím nových léků byla na trh uvedena nová skupina léků, tzv. přímo působící virostatika neboli DAA (Direct Acting Agents), která jsou úspěšná v eradikaci HCV genotypu 1 až v 97 %. Po dosažení tehdy platné věkové indikace léčby v České republice (ČR), tj. 18 let věku, byla s ohledem na předchozí neúspěšné eradikační pokusy zahájena kombinovaná terapie elbasvirem s grazoprevirem v kombinovaném přípravku perorálně denně po dobu 12 týdnů při současném podávání ribavirinu taktéž denně. Efekt terapie byl promptní, již po měsíci bylo PCR HCV pozitivní, ale pod mez detekce pro danou metodu a při následných kontrolách a po ukončení terapie bylo PCR HCV negativní a svědčilo pro úspěšnou eradikaci viru.

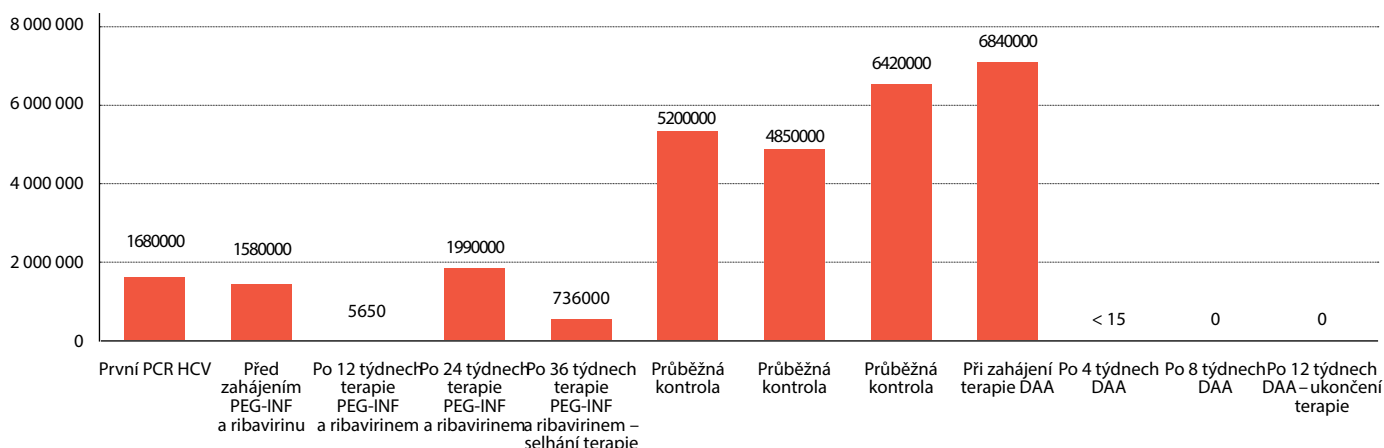
Graf 1 dokumentuje rozvoj počtu kopií HCV v krvi dívky od zavedení možnosti kvantitativního měření na dispenzarizujícím pracovišti.

## 2 DISKUSE

HCV infekce je celosvětovým problémem a její incidence se liší dle světadílů. Celosvětová prevalence infekce HCV se pohybuje okolo 3 %. Nejvyšší výskyt této infekce je v Africe, Jižní Americe a jihovýchodní Asii. Údaje o prevalenci HCV infekce u dětí a adolescentů jsou nepřesné. Předpokládá se prevalence ve Spojených státech a Evropě 0,05–0,36 % a v rozvojových zemích 1,8–5,8 %. ČR je považována za zemi s nízkou prevalencí HCV. V roce 2001 bylo zjištěno, že 0,2 % obyvatel ČR je HCV pozitivních. Za reálnější se však jeví prevalence kolem 0,4 %, dle některých studií i 1,67 %. Výskyt virových hepatitid je dle údajů Státního zdravotního ústavu (SZÚ) na vzestupu. Ročně se v ČR diagnostikuje v průměru 800–1000 nových případů HCV infekce, což je 10x častěji než výskyt infekce virem hepatitidy B (HBV). V současné době tvoří HCV hepatitidy 82 % všech chronických hepatitid a jsou příčinou 15,6 % transplantací jater.

Nejrizikovější skupinou pro infekci HCV jsou uživatelé nitrožilních drog, kteří tvoří 60 % všech pacientů. Druhou nejčastější cestou přenosu je pohlavní styk, 20 % pacientů se nakazí touto cestou. Ostatní způsoby přenosu jsou méně časté. Až v 90 % případů se podaří zjistit způsob infekce, u 10 % pacientů se však metodu přenosu nedaří určit.

Získaná hepatitida C je chronickou infekcí. Akutní průběh je v 70–80 % asymptomatický. Ve 20–30 % se mohou za 3–12 týdnů od nakažení manifestovat klinické příznaky. Obvykle se jedná o únavu, nechutenství a ikterus. V 15–25 % případů může dojít v průběhu prvních 6 měsí-



Graf 1 | Počet kopií HCV v průběhu času. PEG-INF = Pegylovaný interferon  $\alpha$ -2b, DAA = Direct acting agent

ců od infekce ke spontánní clearance viru ale ve většině případů (75–85 %) přechází infekce do chronicity. Mezi rizikové faktory pro přechod HCV infekce do chronicity patří věk při nakažení nad 25 let (riziko přechodu do chronické formy u starších 25 let je 87 %, u mladších tohoto věku 56 %), mužské pohlaví, asymptomatický průběh akutní infekce, afroamerická rasa, současná HIV infekce (virus lidské imunodeficiency – Human Immunodeficiency Virus) a jiné stavy spojené s imunosupresí. K progresi postižení jater do stádia cirhózy dochází v 10–15 %. Mezi rizikové faktory pro progresi onemocnění do fibrózy jater se řadí konzumace alkoholu (> 30 g/den u mužů a > 20 g/den u žen), infekce ve věku > 40 let, mužské pohlaví, komorbidita a koinfekce HIV nebo HBV. Při dekompenzaci jaterní cirhózy se 5leté přežití pohybuje okolo 50 %. Chronická HCV infekce zvyšuje riziko rozvoje hepatocelulárního karcinomu (HCC – HepatoCellular Carcinoma) 17násobně v porovnání s HCV negativní populací. Roční incidence HCC při HCV indukované cirhóze je 1–4 %, v Japonsku až 7 %.

Vertikální přenos infekce z matky na plod je možný při PCR HCV pozitivitě těhotné ženy, při negativitě PCR je riziko přenosu extrémně nízké. Pravděpodobnost přenosu HCV na plod je vyšší u HIV pozitivních matek (13,9 %) než u HIV negativních (6,6 %). Až ve 20 % případů dochází v průběhu prvních 4 let života ke clearance viru, zbylých 80 % obvykle přechází do chronicity. Chronická HCV infekce u dětí je obvykle asymptomatická, v 10 % bývá mírná hepatomegalie a v 50 % je přítomná perzistující elevace transamináz.

Terapie HCV infekce by měla být zvážena u všech infikovaných dospělých a dětí. Na rozdíl od dospělé populace, kde se načasování terapie řídí stupněm fibrózy a cirhózy jater, přítomností mimojaterních projevů onemocnění a komorbidit, které by mohly urychlit progresi jaterního onemocnění do stádia fibrózy, lze být u dětí zdrženlivější. Jaterní onemocnění při kongenitální HCV infekci obvykle bývá mírného stupně a až v pětině případů může dojít v prvních 4 letech života k odeznění onemocnění. V dnešní době se v dětském věku preferuje neinvazivní sledování průběhu onemocnění (hladina transamináz,

sérologická vyšetření, PCR HCV) a jaterní biopsie se provádí jen při podezření na pokročilé onemocnění jater.

Prvním lékem používaným v léčbě HCV infekce byl IFN, který byl schválen FDA (U. S. Food and Drug Administration) v roce 1991. IFN se aplikoval 3x týdně podkožně po dobu 48 týdnů. Úspěšnost léčby nepřekračovala 9 % v případě infekce genotypem 1 a 30 % v případě genotypů 2 a 3. Terapie IFN měla řadu nežádoucích účinků a byla všeobecně špatně tolerována pacienty. Dvě třetiny pacientů měly anorexii, polovina trpěla nauzeou, velmi časté byly i hematologické nežádoucí účinky (leukopenie, neutropenie až agranulocytóza, trombocytopenie) a v menších počtech se vyskytoval syndrom podobný chřipce (Flu-like syndrome – únava, horečka, třesavka a bolesti hlavy, svalů a kloubů). K průlomům v terapii došlo v roce 1998, kdy byla zavedena léčba IFN současně s ribavirinem. Úspěšnost terapie genotypu 1 se zvýšila na 29 % a genotypů 2 a 3 až na 62 %. K dalšímu zlomu došlo v roce 2001, kdy byl uveden PEG-IFN na trh. PEG-IFN se také aplikuje subkutánně, ale jen 1x týdně. Úspěšnost terapie dosud neléčených pacientů při kombinaci PEG-IFN a ribavirinu je u genotypů 1 a 4 je 48 % zatímco u genotypů 2 a 3 90 %. Délka této kombinované terapie se liší dle genotypu HCV, při infekci genotypy 1 a 4 je 48 týdnů, zatímco u genotypů 2 a 3 je poloviční. Nežádoucí účinky PEG-IFN jsou časté a popisují se až u 75 % pacientů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří neutropenie, trombocytopenie, poruchy paměti, koncentrace a vidění, bolesti hlavy, deprese, podrážděnost, agresivita, flu-like symptomy, rozvoj autoimunitní tyroiditidy, nauzea, zvracení, hubnutí, alopecie, zhoršení atopického ekzému a plicní fibróza. Ve 2 % musí být terapie ukončena pro velmi těžké nežádoucí účinky. V případě ribavirinu se může vyskytnout dráždivý kašel. Ribavirin je teratogenní a během jeho užívání je nutná sexuální abstinence nebo používání kontraceptiv.

K největšímu zlomu v terapii HCV došlo v roce 2011, kdy byla uvedena na trh DAA. DAA jsou skupinou léků, které působí proti několika virovým enzymům včetně virové NS3/4S proteázy, NS5B polymerázy, NS5A a NS4B. DAA obvykle bývají kombinací 2 a více virostatik a jejich

úspěšnost dosahuje až 98 %. Riziko relapsu onemocnění po ukončení terapie nepřesahuje 0,7 %. DAA se podávají perorálně ve formě tablet obvykle po dobu 12, méně často 24 týdnů. Až v 90 % se vyskytují nežádoucí účinky terapie, nejčastěji únava, cefalea, neuropsychiatrické příznaky a nauzea. Dosud nebyl publikován jediný případ, kdy musela být pro tíži nežádoucích účinků DAA ukončena terapie.

V roce 2017 byly v Evropě schváleny agenturou EMA (European Medicines Agency) dvě různé kombinace DAA v terapii dětí starších 12 let a s hmotností přesahující 35 kg. Jedná se o kombinaci ledispaviru se sofosbuvirem a sofosbuviru s ribavirinem. Do dnešního dne nebyl schválen FDA ani EMA jakýkoliv DAA u dětí mladších 12let.

Oficiální stanovisko ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu) vydané v roce 2018 doporučuje terapii HCV pozitivních dětí s genotypy 1, 2, 3 a 4 ve věku nad 12 let a hmotností nad 35 kg jedním z EMA schválených DAA. V případě dětí mladších 12let se nedoporučuje paušální používání PEG-IFN a ribavirinu. V případě absence známek těžké jaterní léze a/nebo závažných komorbidit se doporučuje vyčkání s terapií do věku 12let, kdy lze použít DAA. Vzhledem k pozitivním zkušenostem s terapií DAA u dospělých se očekává, že v brzké budoucnosti dojde k rozšíření typů DAA schválených k použití u dětí a adolescentů a k poklesu věku, kdy je možné zahájení terapie za jejich použití.

Role autorů | MUDr. Nabil El-Lababidi byl ošetřujícím gastroenterologem dívky v období adolescence a vedl v té době její terapii. Současně je hlavním autorem publikace.

MUDr. Pavel Frühauf, CSc. Byl ošetřujícím gastroenterologem dívky v kojeneckém, batolecím předškolním a školním věku dívky. Současně revidoval a schválil konečnou podobu textu.

Konflikt zájmů | Autoři čestně prohlašují, že nemají jakýkoliv konflikt zájmů v souvislosti se zpracovaným tématem.

## LITERATURA / REFERENCES

- Das,D.,Pandya,M.(2018).Recent advancement of direct acting antiviral agents (DAAs) in hepatitis C therapy. *Min. i Rev. Med. Chem.*, 18(7):584–596.
- Davidson,S.M.,Mieli-Vergani,G.,Sira,J.etal.(2006).Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch. Dis. Child.*, 91(9):781–785.
- Indolfi,G.,Hierro,L.,Dezsofi,A.etal.(2018).Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: A position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.*, 66(3):505–515.
- Krekulová,L.,Řehák,V.,Madrigal,N.etal.(2001).Genotypic and epidemiologic characteristics of hepatitis C virus infections among recent injection drug user and non user population. *Clin. Infect. Dis.*, 33:1435–1438.
- Medeiros,T.,Salviato,C.M.,doRosário,N.F.etal.(2017).Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience. *Int J. Clin. Pharm.*, 39(6):1304–1311.
- Nevoral,J.etal.(2013).Praktická pediatriká gastroenterologie, hepatologie a výživa. Praha: Mladá Fronta, a. s.
- Němeček,V.,Částková,J.,FritzP.etal.(2003).The 2001 serological survey in the Czech Republic viral hepatitis. *Cent. Eur. J. Public Health*, 11 Suppl.:S54–61.
- Chen,S.L.,Morgan,T.R.(2006).The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int. J. Med. Sci.*, 3(2):47–52.
- Squires,J.E.,Balistreri,W.F.(2017).Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Hepatol. Commun.*, 1(2):87–98.