

Przekazywanie wirusa HCV z matki na dziecko

Mother to child transmission of HCV

Kazimierz Madaliński, Paulina Godzik, Agnieszka Kołakowska, Marcin Komorowski, Joanna Cielecka-Kuszyk

Zakład Wirusologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa, Polska

Summary: The main factor of vertical transmission from mother to child is the level of HCV viremia in the mother circulation. The risk of child infection increases with the higher level of viral RNA. Similarly important factor is the HIV co-infection. The Odds ratio (the numerical factor of vertical transmission by mothers infected by two viruses compared to mothers infected by HCV only) was 1.9. Thus, the risk factor of perinatal HCV transmission in double infection HCV/HIV was growing up to 90%. The occurrence of genotype 1 and 3 increases viral transmission. The HLA concordance between mother and child increases the possibility of child infection. Girls were twice as likely to be infected as boys. The time of the rupture of membranes and the prolonged onset of labor can increase the risk of vertical HCV transmission. Mode of delivery (elective cesarean section vs. natural delivery) and breast feeding are discussed as the risk factors of HCV transmission from mother to child.

Słowa kluczowe: zakażenie HCV ciężarnych • koinfekcja HIV • transmisja wertykalna • czynniki ryzyka

Key words: maternal HCV infection • HIV co-infection • vertical transmission • risk factors

Adres do korespondencji: Kazimierz Madaliński, Zakład Wirusologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa, Polska, e-mail: kmadalinski@pzh.gov.pl

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia na świecie jest aż 170–180 mln osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby C, co stanowi około 3% populacji. Częstość występowania przeciwciał przeciwko HCV (anty-HCV) u kobiet ciężarnych w Europie wynosi od 0,1% do 2,5%, ale w niektórych endemicznych rejonach świata może być wyższa. Odsetek kobiet z anty-HCV(+), u których wykrywa się aktywne zakażenie (obecność RNA wirusowego w surowicy) wynosi 60–70% [1]. Ryzyko przeniesienia wirusa HCV z matki na dziecko (zakażenie wertykalne, odmatczyne) wynosi od 3–15% [2]. W badaniach przeprowadzonych przez European Pediatric Hepatitis C Virus Network (EPHN) ryzyko transmisji wirusa HCV z matki na dziecko ocenione zostało na poziomie 6,2%. Badania te dotyczyły zakażenia dzieci matek anty-HCV(+), niezależnie od obecności wirerii HCV i obejmowały 1479 par matka-dziecko. Zostały przeprowadzone w 33 ośrodkach europejskich z Włoch, Hiszpanii, Niemiec, Irlandii, Anglii, Norwegii oraz Szwecji [3].

W Polsce badania epidemiologiczne u 544 kobiet ciężarnych z województwa mazowieckiego przeprowadzono w II Katedrze Położnictwa i Ginekologii w Klinice Chorób Zakaźnych Dzieci Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Na podstawie tych przesiewowych badań oszacowano częstość występowania przeciwciał anty-HCV u kobiet ciężarnych na 2,02% [4]. Natomiast na podstawie danych odnoszących się do dzieci urodzonych przez matki z wiracją

HCV [HCV-RNA(+)] stwierdzono, iż zakażenie wertykalne dotyczyło 14,1% niemowląt (26/184) [5].

Wytyczne EPHN sugerują rozpoznanie zakażenia wertykalnego na podstawie dwukrotnego wykrycia HCV-RNA metodą RT-PCR w 1 roku życia lub/i stwierdzenia obecności przeciwciał anty-HCV powyżej 18. m-ca życia dziecka [3].

Obecnie uważa się, iż zakażenia wertykalne wirusem zapalenia wątroby C, stanowią najczęstszą przyczynę infekcji noworodków tym wirusem. Wśród wielu autorów przeważa pogląd, że transmisja wirusa HCV z matki na dziecko dokonuje się wewnątrzmacicznie, ze szczególnym uwzględnieniem okresu okołoporodowego, a także w trakcie samego porodu, podczas którego może dojść do bezpośredniego kontaktu uszkodzonych powłok skórnych dziecka z krwią zakażonej matki [6-8]. Okres okołoporodowy obejmuje 2 ostatnie tygodnie ciąży, gdy następuje zmniejszenie szczelności bariery łożyskowej [6]. Łożysko, powstające ok. 12. tyg. ciąży, jest narządem, przez który organizm matki utrzymuje, odżywia i zapewnia wymianę substancji między matką a płodem. W związku z taką funkcją, łożysko ma określoną przepuszczalność – małe cząsteczki związane z metabolizmem, jak tlen, dwutlenek węgla, glukoza, mocznik itp., przechodzą swobodnie przez barierę łożyska. Przechodzą także niektóre białka, np. albumina i immunoglobulina G (przez receptor Fc), natomiast największa z immunoglobulin – IgM jest pozbawiona

tej zdolności. Z kolejnych makrocząsteczek – drobnoustrojów, wiadomo, że następujące wirusy mogą być przekazywane z matki do płodu: ospy, opryszczki, odry, różyczki, wirusy grupy herpes, w tym CMV, parwovirus B19, VZV oraz HIV [9]. Szereg dodatkowych czynników, w tym środowiskowych (pokarmowych), a przede wszystkim uszkodzeń mechanicznych, może wpłynąć na zwiększoną przepuszczalność łożyska.

Mimo licznych badań prowadzonych nad transmisją HCV wciąż nie udało się poznać mechanizmu przenoszenia wirusa, a jedynie określić czynniki zwiększające ryzyko występowania zakażeń wertykalnych. Hurtado i wsp. podkreślają znaczenie układu immunologicznego matki jako czynnika chroniącego przed zakażeniem wertykalnym płodu. Bariere immunologiczną zapobiegającą zakażeniom wertykalnym stanowią komórki immunologicznie kompetentne łożyska, doczesnej i krwi pępowinowej, w tym komórki jednojądrzaste, tj. makrofagi, limfocyty T i komórki NK, produkujące IFN α i TNF α . W przypadku okołoporodowego zakażenia HCV stwierdza się zmniejszoną ilość komórek prezentujących antygen (DC) produkujących interferony oraz zmniejszoną aktywację komórek NKT z obniżoną ekspresją fenotypową CD69, TRAIL i NKp44. Zmniejszona cytotoksyczność komórek NKT zwiększa ryzyko zakażenia wertykalnego dziecka [10]. Jednocześnie u noworodków stwierdza się supresję aktywacji limfocytów T pomocniczych i cytotoksycznych oraz brak produkcji anti-HCV IgM [11].

Powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka, który ma bezpośredni wpływ na transmisję wertykalną wirusa HCV jest poziom wirēmii matki. Ryzyko zakażenia dziecka zwiększa się wraz ze wzrostem ilości wirusowego RNA wykrytego w surowicy zakażonej kobiety. Szacuje się, że wirēmia powyżej 10⁵–10⁶ IU/ml kilkakrotnie zwiększa prawdopodobieństwo pionowego przeniesienia wirusa C. Jednocześnie nie określono takiego poziomu wirēmii, poniżej którego nie istnieje ryzyko zakażenia wertykalnego dziecka [12,13]. Należy podkreślić, że opisywane są również przypadki dzieci zakażonych wertykalnie od matek anty – HCV (+), u których nie stwierdzano wirēmii w czasie ciąży, pomimo regularnych prób wykrycia HCV RNA metodą PCR [3].

Ostre wirusowe zapalenie wątroby C, ze wzrostem wskaźników biochemicznych oraz współistniejąca infekcja wirusem HIV mogą prowadzić do podwyższenia ilości HCV RNA wykrywanego w surowicy matki. Obydwa wymienione czynniki uważane są za predysponujące do wertykalnej transmisji HCV [12–14]. Wykazano, że ryzyko przeniesienia wirusa HCV na dziecko przez matki HCV/HIV dodatnie jest wyraźnie większe niż przez matki tylko HCV dodatnie [15]. W przypadku koinfekcji HIV może ono wzrastać nawet do 36% [2]. Metaanaliza 10 badań, w których grupa badana wynosiła co najmniej 50 matek HCV/HIV(+) i obejmowała taką samą liczbę matek tylko HCV(+), określiła współczynnik OR (iloraz szans przekazania wirusa HCV przez matki podwójnie zakażone w stosunku do matek zakażonych jednym wirusem) jako 1,9. Oznacza to, iż kobiety o podwójnej infekcji HCV/HIV przenoszą zakażenie na dziecko z częstotnością o 90% wyższą w stosunku do kobiet zakażonych tylko HCV [15]. Współczynnik ten osiągnął wartość nawet 5,8 w badaniach przeprowadzonych w Tajlandii [16].

Istotnym źródłem zakażeń wertykalnych mogą być komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (PBMC – Peripheral Blood Mononuclear Cells), gdzie namnażają się zarówno HCV, jak

i HIV. Azzari i wsp. opisali korelację pomiędzy obecnością HCV RNA w PBMC zakażonych matek, a potwierdzeniem transmisji pionowej u noworodków. Zależność ta była szczególnie duża w przypadku kobiet zażywających w przeszłości narkotyki dożylnie, co może świadczyć o pośrednim wpływie tego czynnika na przenoszenie zakażenia HCVz matki na dziecko. Zdaniem autorów zakażenia komórek PBMC u matek, które w przeszłości przyjmowały narkotyki dożylnie mogą być konsekwencją dysfunkcji układu immunologicznego [17]. Obecność wirusów w PBMC jest ważnym elementem zakażeń ukrytych, kiedy nie wykrywa się wirēmii w surowicy [18,19].

Kolejnym czynnikiem uznawanym za zwiększający możliwość zakażeń wertykalnych jest typ genetyczny wirusa C zapalenia wątroby. Dostępne dane wskazują, że najłatwiej transmisji ulegają genotypy 1b oraz 3a [8]. Występowanie genotypu 2 związane jest natomiast ze zmniejszonym ryzykiem zakażenia wertykalnego [20]. Prawdopodobnie wzrost ryzyka pionowego przeniesienia HCV może być również związany z zakażeniem kilkoma różnymi genotypami wirusa jednocześnie (zakażenia mieszane) [6]. W badaniach prowadzonych na osobach zakażonych HCV zwraca się także uwagę na czynniki genetyczne i korelację pomiędzy układem HLA, a eliminacją lub przetrwaniem infekcji wirusowej. Niektóre antygeny z układu HLA-DR (DR4, DR11, DR12, DR13, DR16) ułatwiają prezentację epitopów HCV limfocytom T i w ten sposób przyczyniają się do eliminacji wirusa [21]. Obecność allelu HLA-DRB1*04 u matek zakażonych HCV stwierdzano znacznie częściej w sytuacji, kiedy występował niski poziom wirēmii i nie dochodziło do zakażenia wertykalnego. Obecność allelu HLA-DRB1*10 zarówno u matki jak i u dziecka wiązało się z przetrwaniem wirusa i przewlekłym zapaleniem wątroby. Występowanie jednakowych alleli układu HLA-DR u matki i u dziecka zwiększa ryzyko zakażenia wertykalnego, ponieważ ułatwia ucieczkę wirusa przed prezentacją antygenową i odpowiedzią immunologiczną [20].

Badania EPHN przeprowadzone na 1479 parach matka-dziecko wykazały, że istnieje również statystyczna zależność pomiędzy płcią dziecka a zakażeniem wertykalnym. Obserwowano dwukrotnie częstsze zakażenie dziewczynek (8,2% – 55/668) w stosunku do chłopców (4,2% – 34/802). Zjawisko to tłumaczone jest różnicami genetycznymi i hormonalnymi odpowiedzi na zakażenie wirusowe różnej płci płodów. Zakażenie wirusowe matki powoduje zwiększoną syntezę płodowego kortyzolu i dehydroepiandrosteronu u chłopców. Androgeny wzmacniają odpowiedź immunologiczną, natomiast estrogeny zapobiegają apoptozie zakażonych komórek, co wpływa na przetrwanie wirusa w komórce. Częstsze zakażenie HCV u dziewczynek tłumaczone jest również mniejszą wrażliwością na endogennie produkowany interferon [3].

Przedłużenie czasu od odplnięcia wód płodowych do porodu u matek HCV (+) jest kolejnym czynnikiem zwiększonego ryzyka wertykalnego zakażenia dziecka wirusem HCV. Według danych EPHN każda kolejna godzina zwiększa ryzyko transmisji o 3% [3]. Zagrożenie takie mogą powodować również niedotlenienie okołoporodowe oraz stan zagrażający zamartwicy [6].

Problematyczne są kwestie dotyczące wpływu cesarskiego cięcia na zmniejszenie ryzyka zakażenia wertykalnego. Badania Aniszewskiej i wsp. wskazują, iż wykonanie elektywne cesarskiego cięcia (w 38 tygodniu ciąży) może przyczynić się do zmniejszenia transmisji HCV w czasie porodu [5].

Natomiast przeprowadzenie cesarskiego cięcia z przyczyn nagłych może zwiększać prawdopodobieństwo zakażeń noworodków [6]. Dyskutuje się również udział karmienia piersią w przekazywaniu wirusa HCV. Przeważa pogląd, że karmienie piersią przez matki zakażone tym wirusem jest bezpieczne, pod warunkiem braku uszkodzeń oraz krwawiących brodawek. Poziom RNA wirusa obecny w mleku jest zbyt niski, aby doszło do jego transmisji [6,13].

Transmisja wertykalna wirusa HCV stanowi poważny problem zdrowotny, będąc głównym źródłem zakażeń niemowląt. Dotychczas nie poznano mechanizmu przeniesienia wirusa z matki na dziecko, a jedynie czynniki ryzyka, do których należą: wiremia HCV, koinfekcja HIV, obecność wirusa w PBMC, genotyp HCV, podobny układ alleli HDL – DR matki i płodu, płeć żeńska dziecka, przedłużony czas od odplnięcia wód płodowych do porodu.

Piśmiennictwo:

1. Roberts EA, Yeung L: Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2002; 36: S106–13
2. Newell ML, Pembrey L: Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *Drugs Today (Barc)*, 2002; 38: 321–37
3. European Paediatric Hepatitis C Virus Network: A significant sex – but not elective cesarean section effect on mother-to-child transmission of Hepatitis C Virus infection. *JID*, 2005; 192: 1872–79
4. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M i wsp.: Częstość występowania przeciwciał anti-HCV u kobiet ciężarnych. Analiza czynników ryzyka zakażenia HCV. *Przegl Epidemiol*, 2009; 63: 293–98
5. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M i wsp.: Zakażenie odmatczyne HCV – czy możemy mieć wpływ na częstość zakażenia i jego przebieg? *Przegl Lek*, 2010; 67(1): 9–12
6. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M i wsp.: Zakażenie wertykalne HCV – ocena częstości i przebiegu zakażenia u dzieci. *Przegl Epidemiol*, 2007; 61: 7–15
7. Mast EE, Hwang LY, Dexter XYS: Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *JID*, 2005; 192: 1880–89
8. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML: When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Neonatal Ed*, 2005; 90: 156–60
9. Piestrzyńska-Kajtoch A: Łożysko – bariera chroniąca płód? *Kosmos*, 2005; 54: 357–65
10. Hurtado ChW, Golden-Mason L, Brocado M i wsp.: Innate immune function in placenta and cord blood of hepatitis C – seropositive mother-infant dyads. *PLoS One*, 2010; 5(8): e12232
11. Babik JB, Coham D, Monto A i wsp.: The human fetal immune response to hepatitis C virus exposure in utero. *J Infect Dis*, 2011; 203: 196–206
12. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Dobosz S: Wirusowe zapalenie wątroby typu C – problemy epidemiologii, diagnostyki i leczenia dzieci. *Przegl Epidemiol*, 2001; 55: 503–10
13. Indolfi G, Resti M: Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol*, 2009; 81: 836–43
14. Sood A, Midha V, Bansal M i wsp. Perinatal transmission of hepatitis C virus in northern India. *Indian J Gastroenterol*, 2012; 31: 27–29
15. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A: Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2007; 44: 1123–31
16. Ngo-Giang-Huong N i wsp.: Human immunodeficiency virus-hepatitis C virus co-infection in pregnant women and perinatal transmission to infants in Thailand. *Int J Infect Dis*, 2010; 14: e602–7
17. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G i wsp.: Higher risk of Hepatitis C Virus perinatal Transmission From Drug User Mothers Is Mediated by Peripheral Blood Mononuclear Cell Infection. *J Med Virol*, 2008; 80: 65–71
18. Laskus T, Operskalski EA, Radkowski M i wsp.: Negative-strand hepatitis C virus (HCV) RNA in peripheral blood mononuclear cells from anti-HCV-positive/HIV-infected women. *J Infect Dis*, 2007; 195(1): 124–33
19. Michalak TI: Immune cell reservoirs of persisting hepatitis C virus. *Gut*, 2010; 59(7): 867–68
20. Bevilacqua E, Fabris A, Floreano P i wsp.: Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection. *Virology*, 2009; 390: 64–70
21. Hue S, Cacoub P, Renou C i wsp.: Human leucocyte antigen class II alleles may contribute to the severity of hepatitis C virus-related liver disease. *J Infect Dis*, 2009; 186: 106–9