

Il trattamento dell'epatite cronica B in pediatria

Chronic hepatitis B treatment in children

INTRODUZIONE

L'infezione da virus epatite B (HBV, Hepatitis B Virus) è un importante problema di sanità pubblica per il frequente decorso cronico (epatite cronica B, CHB) e per l'evoluzione in cirrosi e carcinoma epatocellulare (HCC).

Nonostante il vaccino, l'infezione da HBV in età pediatrica è ancora diffusa nel mondo occidentale soprattutto a causa degli importanti fenomeni di immigrazione o adozioni internazionali. La non risposta al vaccino si verifica in circa il 5-10% dei casi ^{1 2}.

La prevalenza mondiale dell'Antigene di superficie dell'HBV (HBsAg) varia dal 2 al 20%, e il rischio stimato di sviluppare cirrosi, insufficienza epatica o carcinoma epatocellulare (HCC) è tra il 15 e il 40%.

Le principali vie di trasmissione dell'HBV in neonati e bambini sono quella verticale da madre infetta e quella orizzontale da parte di contatti con conviventi infetti. Tutti i bambini nati da madri HBsAg positive dovrebbero ricevere una dose di HBIG (*Hepatitis B Immune Globulin*) e la prima dose di vaccino anti-HBV entro 12-24 ore dalla nascita. In assenza di adeguata profilassi post-esposizione, il rischio di trasmissione perinatale è tra il 70 e il 90% per madri HBsAg ed HBeAg positive e < 10% per madri HBeAg negative. La riduzione della viremia materna in corso di gravidanza mediante farmaci antivirali analoghi nucleotidici (AN) riduce ulteriormente tali percentuali senza aumento di effetti collaterali sia materni che fetali ³.

Tra le possibili cause di inefficacia del vaccino vanno segnalate la rara occorrenza di infezione occulta da HBV (OBI), condizioni di immunodeficienza congenita o acquisita, malattie croniche del rene, del fegato, IDDM e celiachia. L'OBI in particolare si osserva in una piccola percentuale di bambini vaccinati, è dovuta a forme mutanti del virus capaci di sfuggire al vaccino, ed è sospettabile dall'assenza di HBsAg in presenza di bassa replicazione virale. La positività degli anticorpi contro l'antigene core dell'HBV (anti-HBc) è il miglior indicatore di OBI in soggetti non responsivi al vaccino (anti-HBsAg negativi) ².

L'HBV resta vitale per più di 7 giorni nell'ambiente e

Marina Tripodi¹
Maria Grazia Clemente²
Pietro Vajro¹ (foto)

¹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana" Università degli Studi di Salerno, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; ² Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Microchirurgiche e Mediche, Università di Sassari

Key words

Epatite cronica B • Virus epatite B • Interferone • Analoghi dei nucleos(t)idi • Bambini

Abstract

Despite the broad use of a vaccine, chronic hepatitis B (CHB) in children is still a major public health problem. Only children with immune active CHB benefit from treatment. All the others should only be monitored. Interferon-alpha is still the drug of first choice, and, when precluded, international guidelines recommend entecavir beyond 2 years of age or tenofovir/entecavir above 12 years.

Indirizzo per la corrispondenza

Pietro Vajro
via Allende, 84081 Baronissi (SA)
E-mail: pvajro@unisa.it



può essere contratto anche in assenza di sangue visibile. I bambini che non contraggono l'infezione alla nascita restano a rischio, a causa dei familiari infetti. Gli adolescenti sono a rischio di infezione anche attraverso rapporti sessuali non protetti o l'uso di droghe o tatuaggi. L'infezione attraverso trasfusioni di sangue al giorno d'oggi è rara grazie allo screening dei donatori e alle procedure di inattivazione dei virus.

La CHB nei bambini, definita dalla presenza di HBsAg nel siero per più di 6 mesi, si presenta con un ampio spettro clinico, sierologico e istologico che influenza la prognosi e l'approccio alle terapie attualmente disponibili. L'età in cui avviene l'acquisizione del virus è una delle variabili con maggiore impatto sulla storia naturale. La trasmissione verticale madre-feto in gravidanza o, più frequentemente, perinatale, è associata a cronicizzazione, mentre l'infezione acquisita poco prima o durante l'adolescenza esita spesso in un'infezione acuta seguita da sierconversione anti-HBe e successiva completa clearance virale con

immunità permanente (anti-HBs positività).

Altre variabili che influenzano la storia naturale della CHB includono fattori endocrini e immunologici dell'ospite e il genotipo virale (genotipi da A a J).

Le diverse fasi dell'infezione da HBV sono illustrate in Figura 1 e possono essere schematizzate in CHB inattiva o stato di portatore inattivo, fase di immunotolleranza e fase immune attiva. Tra queste, solo per la fase immune attiva vi è indicazione al trattamento.

INDICAZIONI ALLA TERAPIA

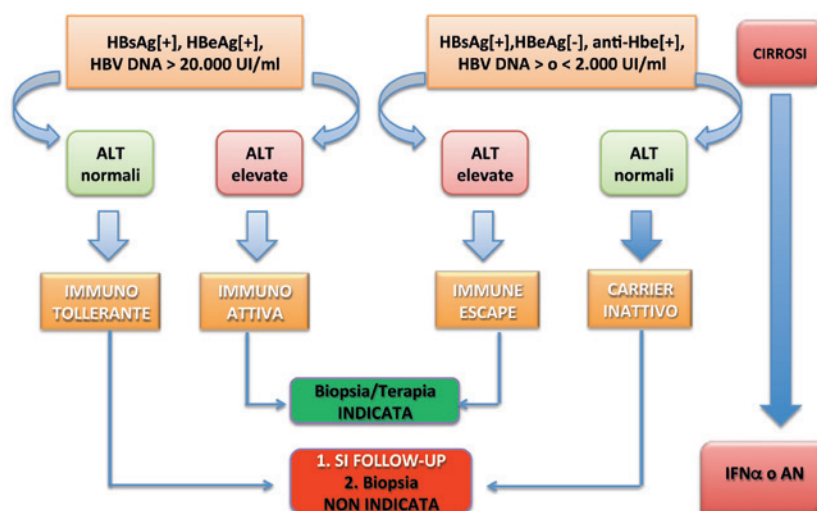
Le più recenti linee guida emanate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)⁴, dall'*European Association for the Study of the Liver* (EASL)⁵, dall'*European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN)⁶ e dall'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD)⁷ raccomandano di trattare con priorità assoluta i

bambini e adolescenti con CHB ed evidenza clinica di cirrosi compensata o scompensata, indipendentemente dai livelli di ALT (alanina aminotransferasi), dallo stato dell'HBeAg e dell'HBV-DNA.

La terapia antivirale non è raccomandata ed è rimandabile in bambini in fase di CHB inattiva (portatore di HBsAg), caratterizzata da livelli di ALT normali e replicazione virale trascurabile (HBV-DNA sierico < 2000 UI/ml), indipendentemente dallo stato dell'HBeAg.

A lungo termine può verificarsi la clearance spontanea dell'HBsAg. I fattori che influenzano riducendo titoli di HBsAg sono la sierconversione ad anti-HBe, bassi livelli sierici iniziali di HBsAg (≤ 1000 IU/ml) e l'essere nati da madre non portatrice di HBsAg.

I bambini con CHB in fase immunotollerante devono essere monitorati per determinare l'evoluzione in fase attiva e poter intervenire in tempo per prevenirne la progressione. La sierconversione spontanea ad anti-HBe non è rara ed è caratterizzata dalla graduale riduzione dei livelli dell'HBeAg



Abbreviazioni:

ALT = Alanina aminotransferasi

AN = Analoghi nucleos(t)idici

HBeAg = Antigene "e" dell'epatite B

HBsAg = Antigene di superficie dell'epatite B

HBV DNA = DNA del virus dell'epatite B

IFN = Interferone alfa

FIGURA 1.

Approccio alla diagnosi e terapia dell'epatite cronica B in età pediatrica (da Clemente et al., 2016², mod.).

e dalla comparsa dell'anti-HBe, in genere preceduta da un significativo rialzo dei livelli di transaminasi. Nella maggioranza degli adolescenti si verifica il passaggio spontaneo dalla fase di immunotolleranza allo stato di portatore inattivo prima del raggiungimento dell'età adulta. Tale condizione è associata a prognosi migliore per il basso rischio di progressione e per la maggior possibilità di clearance dell'HBsAg, mentre più del 5% dei soggetti HBsAg positivi restano a rischio di progressione cirrogena.

TERAPIA

Il trattamento antivirale è in grado di "accelerare" la clearance dell'HBeAg e la sierconversione ad anti-HBe in circa un quarto dei pazienti, con riduzione/negativizzazione dell'HBV DNA circolante e/o normalizzazione dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT) sierica (portatore di HBsAg inattivo)⁸. La completa clearance virale (HBsAg negatività) con immunità permanente (HBsAb positività) si ottiene tuttavia solo in una piccola percentuale di pazienti trattati (< 10%)⁹. Gli obiettivi del trattamento antivirale in bambini non cirrotici

HBsAg positivi includono livelli di HBV DNA indosabili, normalizzazione delle ALT sieriche, scomparsa dell'HBsAg per ≥ 1 anno prima di interrompere la terapia e la sierconversione ad anti-HBe, condizione in stretta correlazione con la guarigione istologica. Le raccomandazioni per il management della CHB in età pediatrica sono schematizzate in Tabella I.

FARMACI

Interferone (IFN)

Il trattamento di prima linea per bambini con CHB resta la terapia convenzionale con IFN- α .

Meccanismo d'azione: l'IFN- α attiva alcuni enzimi intracellulari quali la 2'5 oligoadenilato sintetasi, con conseguente degradazione dell'mRNA virale; aumenta la risposta immune cellulosa-mediata verso l'HBV, aumentando l'espressione delle molecole HLA di classe I presentanti l'antigene sulla superficie degli epatociti infetti (Fig. 2).

Indicazioni: bambini non cirrotici con infezione cronica da HBV in fase attiva, con alti livelli sierici di ALT persistenti > 1,5-2 volte i valori normali, HBV DNA > 2000 co-

pie/mL e/o attività istologica alla biopsia epatica.

Controindicazioni ed effetti collaterali: cirrosi scompensata, ipersplenismo, tireopatie, malattie autoimmuni, epilessia, patologie psichiatriche, uso concomitante di alcuni farmaci, retinopatia, trombocitopenia o leucopenia, gravidanza. La maggior parte degli effetti collaterali sono reversibili alla sospensione del farmaco. A lungo termine, l'IFN non ha effetti su crescita e sviluppo puberale.

Durata del trattamento: è suggerito un trattamento di 6 mesi. La sierconversione dell'HBeAg può verificarsi durante il trattamento o in qualsiasi momento fino a 1 anno dopo la fine della terapia.

PEG-IFN: C'è un interesse crescente nei confronti dell'interferone alfa peghilato (PEG-IFN) che negli adulti ha ottenuto tassi di sierconversione dell'HBeAg soddisfacenti e ha il vantaggio di poter essere somministrato una sola volta a settimana. Anche se non ancora approvato per la terapia della CHB in età pediatrica (è ancora in fase III), alcuni specialisti lo prescrivono off-label. Il PEG-IFN è controindicato in neonati e nei bambini fino a 2 anni, perché contiene alcol benzilico come eccipiente.

TABELLA I.

Management dell'epatite cronica B (CHB) in età pediatrica (da Clemente, et al., 2016², mod.).

Fase di CHB	Management
Immuno-tollerante	La terapia antivirale è inefficace
Portatore inattivo	È fortemente raccomandato un monitoraggio stretto
Immuno-attiva: HBeAg [+] HBeAg [-]	Treatmento antivirale da considerare: sempre solo se l'istologia mostra infiammazione o fibrosi
Immuno-escape HBsAg [-], HBeAg [±], Anti-HBc [+]	Treatmento antivirale: dovrebbe essere considerato
CHB trattata: anti-HBs Ab [+]	Immunità permanente, non vi è necessità di treatmento antivirale

Abbreviazioni: CHB = Epatite cronica B; HBeAg = Antigene "e" dell'HBV; HBsAg = Antigene di superficie dell'HBV; anti-HBs Ab = Anticorpi anti-antigene di superficie dell'HBV; Anti-HBc = Anticorpi anti-antigene "c" dell'HBV

Analoghi Nucleos(t)idici (AN)

Meccanismo d'azione: gli AN agiscono sulla HBV polimerasi, bloccando la formazione del rcDNA.

Lamivudina, Adefovir e Tenofovir competono con i nucleotidi naturali necessari per l'allungamento della catena di DNA, mentre l'Entecavir determina, con la sua incorporazione, una catena più lunga di DNA, posticipandone il segnale di arresto (Fig. 2). Sebbene gli AN siano efficaci inibitori della replicazione dell'HBV, raramente sono in grado di determinare la clearance del HBsAg¹⁰.

Indicazioni: le attuali linee guida raccomandano l'utilizzo degli AN come terapia di prima linea per la CHB pediatrica in tutte le condizioni che precludono l'utilizzo dell'IFN, utilizzando Entecavir per bambini con età ≥ 2 anni e l'Entecavir o Tenofovir per pazienti con età ≥ 12 anni.

Controindicazioni ed effetti colla-

terali: in generale, gli AN possono interferire con le DNA polimerasi umane nucleari e mitocondriali (mtDNA), che sono responsabili della replicazione/riparazione genica e del mantenimento della funzione mitocondriale. Ciò potrebbe portare a una deplezione dei livelli di mtDNA intracellulari, alterazioni della fosforilazione ossidativa e danno cellulare. Le conseguenti presentazioni cliniche includono miopatia, neuropatia, acidosi lattica, macrocitosi, nefrotossicità, pancreatite e steatosi. Fortunatamente gli AN approvati per il trattamento della CHB sono associati a minima inibizione della mtDNA polimerasi.

Durata del trattamento: sono necessari regolarità di assunzione e attento monitoraggio. La sospensione precoce prima o immediatamente dopo la sierconversione del HBeAg, aumenta la probabilità di riattivazione. Le linee guida

raccomandano l'AN per 1 anno dopo la scomparsa del HBeAg. La sospensione è priva di pericoli in caso di scomparsa dell'HBsAg. Il trattamento a vita è indicato in pazienti con cirrosi, nei quali la sospensione è associata al rischio di riattivazione, che può causare un severo danno epatico acuto sul cronico.

AN vs IFN: i principali vantaggi degli AN rispetto all'IFN sono la convenienza del dosaggio e la via di somministrazione (per os, una volta al giorno), la tollerabilità e l'accessibilità, mentre i principali svantaggi includono la necessità di terapia a lungo termine, gli alti costi e il rischio di sviluppo di farmacoresistenza.

La Tabella II schematizza utili informazioni circa l'utilizzo degli IFN e degli AN disponibili per la terapia della CHB in età pediatrica.

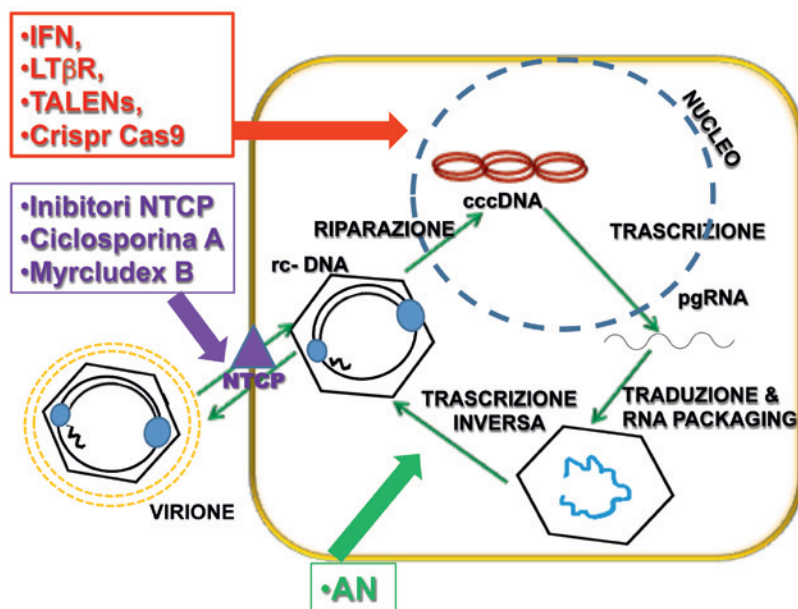


FIGURA 2.

Rappresentazione schematica dei diversi approcci farmacologici contro l'infezione da HBV. Sono mostrati i diversi stadi del ciclo vitale del virus nelle cellule infette e i principali meccanismi d'azione dei vari farmaci antivirali (da Clemente et al., 2016², mod.).

TABELLA II.Interferoni e analoghi nucleos(t)idici per la terapia dell'epatite cronica B in età pediatrica (da Clemente et al., 2016², mod.).

Trattamento	Autorizzazione	Dose	Durata	Vantaggi	Svantaggi
IFN- α	≥ 12 mesi	5-10 M unità/ m ² sc 3 volte/settimana	6 mesi	<ul style="list-style-type: none"> No resistenza Approvato per bambini piccoli Trattamento breve Può essere usato in HDV 	<ul style="list-style-type: none"> Effetti collaterali Somministrazione parenterale Non utilizzabile in cirrosi scompensata o trapianto; patologia tiroidea, malattie autoimmuni, patologia coronarica severa, gravidanza, epilessia e malattie psichiatriche
PegIFN- α	Fase III (2-18 anni) Uso compassionevole possibile	PEG-IFNa2a 180 mcg/1,73m ² / settimana; PEG-IFNa2b 60 mcg/m ² / settimana	6 mesi	<ul style="list-style-type: none"> No resistenza Somministrazione 1 volta a settimana Trattamento breve Può essere usato in HDV 	<ul style="list-style-type: none"> Come per l'IFN-α
Lamivudina	≥ 3 anni	3 mg/kg per os una volta al dì (max 100 mg/die)	≥ 1 anno	<ul style="list-style-type: none"> Somministrazione orale Pochi effetti collaterali Utilizzabile nel III trimestre di gravidanza 	<ul style="list-style-type: none"> Alto tasso di resistenza (che aumenta con il tempo di trattamento)
Adefovir	≥ 12 anni (inefficace in bambini più piccoli)	10 mg per os una volta al dì	≥ 1 anno (+ 12 mesi dopo la sieroconversione dell'HBeAg)	<ul style="list-style-type: none"> Parzialmente efficace in pazienti resistenti alla lamivudina Somministrazione orale 	<ul style="list-style-type: none"> Non approvato per bambini di età ≤ 12 anni Riduce la densità minerale ossea Nefrotossicità dose dipendente
Entecavir	≥ 2 anni	0,025 mg/kg per os una volta al dì (max 0,5 mg/die)	≥ 1 anno (+ 12 mesi dopo la sieroconversione dell'HBeAg)	<ul style="list-style-type: none"> Somministrazione orale Pochi effetti collaterali Alto tasso di risposta Basso tasso di resistenza 	<ul style="list-style-type: none"> Non approvato per bambini di età ≤ 2 anni
Tenofovir	≥ 12 anni	300 mg per os, una volta al dì	≥ 1 anno	<ul style="list-style-type: none"> Somministrazione orale Pochi effetti collaterali Alto tasso di risposta Nessuna resistenza identificata Utilizzabile nel III trimestre di gravidanza 	<ul style="list-style-type: none"> Non approvato per bambini di età ≤ 12 anni Media tossicità renale Riduce la densità minerale ossea
Telbivudina	Fase I (2-18 anni) (non ancora approvato per l'età pediatrica in USA e in Europa)	600 mg per os una volta al dì	≥ 1 anno	<ul style="list-style-type: none"> Somministrazione orale Pochi effetti collaterali Utilizzabile nel III trimestre di gravidanza 	<ul style="list-style-type: none"> Alto tasso di resistenza Possibili miopatie e neuropatie

Abbreviazioni: HBeAg = Antigene "e" dell'epatite B; HDV = Virus dell'epatite Delta; IFN = Interferone; PegIFN = Interferone peghilato; sc = Sottocute

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

Le indicazioni al trattamento dovrebbero essere attentamente valutate nei bambini affetti da CHB. La sieroconversione spontanea dell'antigene si verifica nella maggior parte dei casi entro la fine dell'adolescenza. Il trattamento con IFN offre un più alto tasso di risposta sostenuta in un sottogruppo di pazienti con predittori (biochimici, virologici e istologici) favorevoli di risposta, ma quasi sempre è complicato da diversi effetti collaterali che ne impediscono una prescrizione serena, soprattutto in età pediatrica. L'interferone ritardo (peghilato) non è ancora prescrivibile per l'indicazione della CHB, anche se viene usato off-label in numerosi centri.

Secondo le linee guida, l'IFN rimane ancora il trattamento di scelta pure nell'epatite delta, anche se nell'adulto vi sono dati incoraggianti per il possibile uso del Myrcludex, un lipopeptide miristolato N acetilato sintetico derivato dalla regione preS del HBV, che agisce inibendo l'ingresso virale B nella cellula.

I benefici della terapia con AN sulla replicazione virale è provata solo in specifici sottogruppi.

La durata del trattamento con gli AN rimane poco chiara; le linee guida EASL e quelle NICE del 2015 (<http://pathways.nice.org.uk/pathways/hepatitis-b-chronic>) consigliano di continuare la terapia per ≥ 1 anno dopo la scomparsa del HBeAg. La terapia può essere interrotta se si ottiene la clearance del HBsAg e la comparsa di anticorpi anti-HBs.

Bibliografia

- Vajro P, Veropalumbo C. *Treating children with HBeAg-positive chronic hepatitis B: no small accomplishment*. Dig Liver Dis 2014;46:1064-5.
- Clemente MG, Vajro P. *An update on the strategies used for the treatment of chronic hepatitis B in children*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2016;10:649-58.
- Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, et al. *Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. Hepatology 2016;63:319-33.
- Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection*. Geneva: World Health Organization 2015. PMID: 26225396.
- Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. *Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL special conference*. J Hepatol 2015;63:1238-53.
- Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. *Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. J Hepatol 2013;59:814-29.
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. *AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B*. Hepatology 2016;63:261-83.
- Vajro P, Tedesco M, Fontanella A, et al. *Prolonged and high dose recombinant interferon alpha-2b alone or after 745 prednisone priming accelerates termination of active viral replication in children with chronic hepatitis B infection*. Pediatr Infect Dis J 1996;15:223-31.
- Defresne F, Sokal EM. *Chronic hepatitis B in children: therapeutic challenges and perspectives*. J Gastroenterol Hepatol 2016 Jun 4. [Epub ahead of print]
- Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, et al. *Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: a systematic review and meta-analysis*. Hepatology 2016;63:307-18.

KEY POINTS

- Il trattamento antivirale deve essere considerato solo nei bambini con CHB in fase immune attiva e in presenza di cirrosi compensata o scompensata.
- L'IFN- α è il trattamento di prima linea con una durata definita di 6 mesi. La sieroconversione del HBeAg in genere avviene durante il trattamento o entro un anno dalla fine della terapia antivirale.
- Se l'uso dell'IFN è precluso da circostanze specifiche e in caso di cirrosi compensata/scompensata, le opzioni di trattamento sono l'Entecavir per bambini ≥ 2 anni ed Entecavir o Tenofovir per bambini ≥ 12 anni.
- Gli obiettivi terapeutici del trattamento antivirale in bambini non cirrotici HBeAg positivi includono la scomparsa dell'HBV DNA sierico dosabile, la normalizzazione delle ALT sieriche, con HBeAg indosabile per un anno.