

Hepatitis por virus C en la infancia

C hepatitis haurtzaroan

M. Ruiz Moreno

Profesora Titular Universidad Autónoma de Madrid.

Jefe del Servicio de la Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Correspondencia: E-mail: RMoreno@fjd.es

El virus de la hepatitis C (VHC) pertenece a la familia *Flaviviridae*. Es esférico y tiene una envuelta. Su genoma consta de una sola cadena de ARN en la que se distinguen genes estructurales: C, E1 y E2 y otros que no lo son: NS2, NS3, NS4 y NS5. Tiene gran heterogenicidad genética y esto hace que, según la homología de su secuencia, analizando virus C aislados en diferentes personas y lugares se individualicen 6 genotipos y más de 50 subtipos, dentro de los que hay diversas cuasiespecies. Esta variabilidad, que depende de su alta capacidad mutagénica, es responsable de la resistencia del virus a la vigilancia inmunológica y también de la dificultad para encontrar una vacuna adecuada. Los diferentes genotipos se han denominado del 1 al 6 y su prevalencia también difiere: así, por ejemplo, en Europa y Japón, el 1b se encuentra en 50-80% de los casos; en EE.UU. el más prevalente es el 1a (50-60%); en África y Medio Este es el 4 y, en Hong Kong, el 6. También han podido detectarse variaciones en la secuencia genómica del VHC con relación a determinado grupo de riesgo del paciente, así, por ejemplo, entre adictos a drogas por vía intravenosa es muy prevalente el genotipo 3⁽¹⁻³⁾.

El ARN del VHC (ARN-VHC), incluso ante un estadio de replicación activa del virus, se expresa en escasa cuantía en el suero y, para su determinación, deben emplearse técnicas de alta precisión, como son la bADN o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El límite de sensibilidad de la detección genómica por bADN es de 200.000 copias por mililitro de suero mientras que el de la PCR es inferior a 100 copias por mililitro^(4,5).

Epidemiología: La transmisión clásica del VHC se efectuaba, preferentemente, mediante transfusión de sangre u órganos infectados trasplantados o por inyección, vía parenteral, de inmunoglobulinas o factores

de coagulación contaminados, observándose que la frecuencia del contagio aumentaba al hacerlo el número de productos trasfundidos⁽⁶⁻¹⁴⁾. Otras formas de diseminación del virus, aunque menos conocidas, se piensa que deben constituir de hecho una vía importante de contagio, ya que un número destacado de enfermos no refiere en sus antecedentes ningún factor identificable de riesgo⁽¹⁴⁾. Así, es posible que vías inaparentes, quizá constituidas por pequeñas heridas percutáneas, o de mucosas, sean causantes de contaminaciones difícilmente cuantificables del VHC^(2,7,15,16).

Los drogadictos que comparten material de punción tienen un riesgo, estimado hasta en un 60%, de adquirir la enfermedad. Esta predisposición aumenta si utilizan colectivamente maquinillas de afeitar o cepillos de dientes, lo cual es habitual entre adolescentes. El riesgo de contagio por vía sexual se estima entre 5 y 30%, y está en relación con el aumento de promiscuidad y del nivel replicativo del virus. Los contactos caseros no constituyen una población especial de riesgo de infección por VHC (1,8%), aunque éste puede variar según quién sea el sujeto inicialmente infectado. Así, al considerar a la madre como caso índice, se encuentra un incremento de frecuencia del contagio intrafamiliar (3%) en relación a lo observado cuando el diagnóstico se realiza inicialmente en cualquiera de los demás miembros caseros de la familia (0,6%). La transmisión vertical o perinatal del VHC se dedujo al comprobar la alta homología entre las secuencias genómicas de los virus C de la madre y del recién nacido, y es drásticamente inferior (5-8%) a la descrita para el VHB⁽¹⁷⁾. Finalmente, entre 10 y 50% de los enfermos pediátricos infectados no recuerdan ningún agente causal o situación de riesgo de adquisición de la infección, por lo que podrían pertenecer al grupo anteriormente descrito como de contagio inaparente^(2,15,17,18).

El descubrimiento de la existencia del VHC y de sus vías preferentes de contagio, junto con la puesta en práctica para su diagnóstico de la última generación de técnicas progresivamente más sensibles y específicas, hicieron posible la puesta en marcha de eficaces medidas frente a la diseminación de la infección. La progresiva utilización, desde la década de los 80, de materiales sanitarios desechables y la exclusión sistemática de los donantes de sangre u órganos, con riesgo de padecer la enfermedad, fueron medios importantes de lucha frente a la infección por VHC. Desde 1985, los donantes se identificaron mediante la detección del nivel de transaminasas y, desde 1990, con la detección de anticuerpos anti-VHC. Otros aspectos que colaboraron en limitar el contagio fueron el logro de la total esterilización de inmunoglobulinas y factores de coagulación para uso intravenoso, al tratarlos con detergentes sometidos al vapor. Finalmente, la puesta en marcha de consejos sanitarios, incentivando el uso de medidas higiénicas para evitar el contagio con personas infectadas, constituyó un evidente y positivo factor epidemiológico en el control del mismo^(2,15,19). La aplicación de todas estas normas supuso una drástica disminución de la infección por VHC contagiada por vía parenteral, pasando del 60-80% al 0,1% en el conjunto de los casos, aunque el grado de reducción, como es lógico, varía, según el seguimiento o cumplimiento de las normas^(2,15,20,21).

Por todo lo expuesto, actualmente, la transmisión vertical es la vía de contagio más frecuente en la infancia y depende fundamentalmente de madres drogadictas^(22,23). Aunque debido al natural escape de casos asintomáticos infectados por el VHC en poblaciones de riesgo, por su difícil control epidemiológico, no se puede asegurar su auténtica prevalencia, se estima que deberá estar entre 1 y 1,8% en la población general, siendo inferior al 0,2% en niños con

edad menor de 12 años y superior al 0,4% entre adolescentes de 12 a 18 años, porcentajes que pueden incrementarse en países en vías de desarrollo⁽²²⁻²⁴⁾. La vía familiar de infección es sensiblemente inferior a la observada con el VHB⁽²⁵⁻²⁷⁾. Cuando se detecta un caso, los familiares, en general, no incrementan significativamente el contagio por encima de la media, aunque, como se ha dicho, es algo mayor el riesgo si el caso índice es la madre (3%) que cuando lo es otro miembro de la familia. Este aspecto diferencial entre el contagio de ambos virus ha podido constatarse también en la población internalizada (1,4%)^(2,15,17). En relación a la transmisión vertical, de madre a hijo, su frecuencia también depende del grado de replicación del virus en la embarazada y, al igual que ocurre con el VHB, existe diferencia en el caso de que la gestante solo tenga anticuerpos circulantes, indicativos de un estado de inmunidad frente al virus (5-10% de transmisión vertical) de los casos en los que, además, fuera portadora del genoma viral en el embarazo o parto (9-50%)^(17,28-43).

El recién nacido que adquiere la infección por transmisión vertical, puede haberse infectado en la vida gestacional, durante el parto o después de éste⁽¹⁴⁾. La evidencia de viremia inmediata al parto, en niños, indica la posible transmisión intrauterina del VHC. Además de la influencia de los factores expuestos, hay otras circunstancias que pueden variar el grado de riesgo de transmisión vertical del VHC, unas dependientes del virus y otras del huésped. Así, el riesgo aumenta si la madre no tiene anti-C100, también cuando el nivel del ARN-VHC circulante en ella es superior a 106 copias por mililitro, si el genoma se corresponde con el subtipo 1b, o tiene una mezcla de genotipos del VHC, y si presenta coinfección con otros virus, como el virus de la inmunodeficiencia humana^(17,30,33,43,44). Aunque algunos trabajos han relacionado

menor tasa de transmisión vertical con el nacimiento vía cesárea, no parece que exista clara dependencia entre ambos aspectos^(17,28,37,40,43,44), ni tampoco que exista asociación epidemiológica entre la transmisión viral perinatal del VHC y la toma de lactancia materna, a pesar de que algunos estudios han encontrado el virus en la leche natural, si bien a concentración muy inferior a la del suero de la misma madre⁽⁴⁵⁾. Así, no existe hasta ahora evidencia científica de contraindicación de la lactancia natural en recién nacidos de madres infectadas con VHC^(14,19,45).

Diagnóstico: Inicialmente, el diagnóstico de la infección se llevaba a cabo exclusivamente al detectar en el suero del paciente el anticuerpo específico o anti-VHC. En 1990, la detección se realizaba mediante técnicas de ELISA y RIBA de primera generación, con las cuales se obtenía una sensibilidad que variaba entre 70 y 80%. En 1992 este porcentaje pudo incrementarse hasta llegar al 95% utilizando técnicas de RIBA de 2ª generación y, ya en 1993, se pudo superar esta sensibilidad con las técnicas, más modernas, de 3ª generación. Sin embargo, sigue siendo posible que, aún con estos procedimientos, siga sin poder detectarse la infección hasta en un 5% de la población infectada. Ello puede deberse a que la determinación de anti-VHC no es útil en los estadios precoces del contagio⁽³⁷⁾ ni en sujetos inmunodeprimidos, ni tampoco lo es en la primera fase de la infección, cuando es transmitida desde la madre al hijo, al nacer. Finalmente, la positividad sérica del anti-VHC no es capaz de discriminar entre infección activa o pasada del VHC^(2,15).

Sin embargo, no siempre es fácil llegar al diagnóstico. Una característica típica de este virus es que, aunque el ARN-VHC esté presente en tejido hepático, puede no detectarse en suero y ello debido, quizá, a que el nivel de replicación viral siga siendo in-

suficiente para poder expresarse en este medio, aún empleando las técnicas mencionadas de alta precisión. Otra característica consiste en la variabilidad de la detección genómica con el tiempo, lo que guarda relación con el consiguiente cambio de velocidad de multiplicación del virus. El hallazgo positivo del ARN-VHC, o su ausencia, en suero, suele ser paralela a lo que ocurre con el nivel de transaminasas, habitualmente normal en caso de ausencia genómica en sangre. Esta característica obliga a repetir la prueba de la determinación del ARN-VHC en el caso de no haberlo podido constatar en un determinado paciente y, ante la persistencia de su ausencia, junto con la reiterada normalidad de transaminasas, poder confirmar la curación.

El hecho de haber comprobado viremias transitorias en recién nacidos y posterior aclaración del genoma en los primeros meses del lactante obliga a variar la metodología diagnóstica en los estudios de transmisión vertical del VHC^(319,321,324,326,328). Por otra parte, los anticuerpos detectados en el recién nacido suelen ser de origen materno, de tipo IgG que, como es conocido, pasan la placenta y pueden persistir en el lactante hasta aproximadamente los 18 meses de vida. Por todo ello, las pruebas diagnósticas más sensibles en estos casos consisten en la determinación positiva del genoma viral, que debe investigarse desde el 2º-3º mes de vida y en el incremento de transaminasas, que suele manifestarse a partir de entonces, por lo que no debe investigarse la presencia de anticuerpos específicos hasta pasar el primer año de edad⁽¹⁷⁾. Además, la característica fluctuación de las transaminasas y del ARN-VHC en sangre exige repetir las pruebas diagnósticas, al menos dos veces, para asegurar su mejoría o curación y, en este último caso, confirmarlo con la negatividad del genoma del virus C en tejido hepático^(10,14). Para conocer la severidad del daño tisular, debería realizarse un es-

tudio anatomopatológico del hígado y detectar el índice de actividad histológica y el grado de fibrosis hepática⁽⁴⁶⁾.

El seguimiento clínico de la infección por VHC, ya diagnosticada, debe realizarse cada 3-6 meses, mediante determinación de transaminasas y, solo en casos de normalización persistente de estas enzimas, determinar el genoma viral. La detección de anticuerpos no tiene objeto realizarla de forma sistemática ya que no aporta nada relevante en los casos ya diagnosticados. Si la infección evoluciona hacia la cronicidad no es preciso un seguimiento sistemático de exclusión del carcinoma hepático, ya que éste solamente asienta en tejido cirrótico infectado por VHC.

Historia natural: Existen pocos estudios que permitan asegurar la evolución de la infección del VHC en la infancia. No obstante, parece que puede seguir un curso agudo, subagudo, prolongado o con progresión paulatina a la cronicidad (30-60%) y, aunque posible, es infrecuente una evolución al fallo fulminante hepático. Por otra parte, puede que el enfermo desarrolle un estado de portador asintomático del VHC, con anti-VHC como único marcador, lo cual indicaría estado de inmunidad del huésped frente al virus⁽¹⁴⁾. La variabilidad evolutiva de la infección guarda relación indudable con los factores anteriormente referidos, relativos a las características cambiantes del virus y de la inmunidad del enfermo y también a la vía de contagio o a la edad de adquisición de la enfermedad. En general, los niños suelen ser asintomáticos, tienen niveles fluctuantes en suero de ARN-VHC y de transaminasas y, a diferencia del adulto, asocian predominantemente un daño tisular entre leve y moderado^(3,47).

La historia habitual en casos de transmisión vertical o perinatal consiste en un curso clínico casi siempre benigno, pero con bajo porcentaje (14-20%) de remisión espontánea^(3,48). Si la vía de contagio es ina-

parente, o el niño no pertenece a ningún grupo de riesgo conocido, la clínica es también asintomática, pero el índice de actividad histológica está entre leve a moderado y puede coincidir con alto porcentaje de fibrosis e incluso cirrosis⁽⁴⁷⁻⁵⁵⁾. Sin embargo, el pronóstico de la enfermedad es peor cuando el niño ha adquirido la infección por vía parenteral o tiene una enfermedad básica, oncológica o hematológica, que comprometa su defensa inmunitaria o que al precisar transfusiones sucesivas acumule hierro en el hígado^(16,49,50).

Tratamiento: Aunque la enfermedad en la infancia es menos severa que en el adulto, la progresión a la cronicidad y la posibilidad del desarrollo precoz de fibrosis severa, o de cirrosis y quizá posterior carcinoma hepatocelular, aconseja la búsqueda de un tratamiento antiviral que sea lo suficientemente eficaz como para conseguir la erradicación total del virus y que al tiempo sea bien tolerada por el niño. Hasta ahora la medicación más empleada ha sido el interferón, recombinante o linfoblastóide, en aquellos pacientes que presentaban hepatitis crónica, replicación viral e incremento de transaminasas.

El interferón suele ser en general bien tolerado, con dosis entre 3 y 5 millones de unidades por metro cuadrado de superficie corporal, tres veces por semana, vía intramuscular o subcutánea y entre 6 y 12 meses⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾. Si bien se han descrito respuestas de alrededor de 40%, no todos los estudios controlados han tenido tales resultados, por el alto porcentaje de recidivas observado al retirar el tratamiento y también por el diferente tipo genómico del VHC. Así, en un seguimiento prolongado con niños preferentemente infectados con el genotipo 1 se han observado respuestas sostenidas entre 8 y 12%⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾.

Al igual que ha sucedido en adultos, se ha intentado mejorar la eficacia de la tera-

pia con otro tipo de medicación y, por ello, están en marcha estudios que emplean la asociación de interferón y ribavirina⁽⁶⁰⁾ o la de esta última droga con interferón pegilado, que deriva de añadir polietilenglicol al interferón alfa⁽⁶¹⁾. Sin embargo hasta ahora no existe suficiente experiencia terapéutica en niños y es preciso llevar a cabo más estudios controlados, multicéntricos y bien vigilados, para poder deducir el mejor tratamiento y su tasa de eficacia en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Purcell R. The hepatitis C virus: overview. *Hepatology* 1997; **26**: S11-14.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Hepatitis C Virus Infection. *Pediatrics* 1998; **101**: 481-485.
- Bortolotti F, Resti M, Giacchino R et al. Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children. *J Pediatr* 1998; **133**: 378-381.
- Pawlotsky JM. Measuring hepatitis C viremia in clinical samples: can we trust the assays? *Hepatology* 1997; **26**: 1-4.
- Zaaijer HL, Cuypers HT, Reesink HW, Winkel IN, Gerken G, Lelie PN. Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. *Lancet* 1993; **341**: 722-724.
- Carter TL, Cole CH, Mews CF, Price PJ, Baker DL. The prevalence of hepatitis C in survivors of pediatric malignancy. *J Paediatr Child Health* 1997; **33**: 238-241.
- Cesaro S, Petris MG, Rossetti F et al. Chronic hepatitis C virus infection after treatment for pediatric malignancy. *Blood* 1997; **90**: 1315-1320.
- Kocabas E, Aksaray N, Alhan E, Yarkin F, Koksall F, Kilinc Y. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with haemophilia. *Acta Paediatr* 1997; **86**: 1135-1137.
- Kocabas E, Aksaray N, Alhan E, Tanyeli A, Koksall F, Yarkin F. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with cancer. *Eur J Epidemiol* 1997; **13**: 869-873.
- Locasciulli A, Testa M, Pontisso P et al. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. *Blood* 1997; **90**: 4628-4633.
- Myers B, Irving W, Hollingsworth R, Readett D, Lilleyman JS, Dolan G. Hepatitis C virus infection in multi-transfused children with haematological malignancy. *Br J Haematol* 1995; **91**: 480-482.
- Fink FM, Hocker-Schulz S, Mor W et al. Association of hepatitis C infection with chronic liver disease in pediatric cancer patients. *Eur J Pediatr* 1993; **152**: 490-492.
- Arico M, Maggiore G, Silini E et al. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1994; **84**: 2919-2922.
- Ruiz-Moreno M, Leal-Orozco A, Millan A. Hepatitis C virus infection in children. *J Hepatol* 1999; **31**: 124-129.
- Thaler MM. Hepatitis C virus in infants and children. *Curr Opin Pediatr* 1997; **9**: 508-512.
- Jonas MM, Baron MJ, Bresee JS, Schneider LC. Clinical and virologic features of hepatitis C virus infection associated with intravenous immunoglobulin. *Pediatrics* 1996; **98**: 211-215.
- Ohto H, Terazawa S, Sasaki N et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; **330**: 744-750.
- Bortolotti F, Vajro P, Balli F, et al. Hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C of children. *J Viral Hepat* 1996; **3**: 323-327.
- CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; **47**: 1-39.
- Lu SN, Chen HC, Tang CM et al. Prevalence and manifestations of hepatitis C seropositivity in children in an endemic area. *Pediatr Infect Dis* 1998; **17**: 142-145.
- Tada K, Tajiri H, Kozaiwa K, Sawada A, Guo W, Okada S. Role of screening for hepatitis C virus in children with malignant disease who undergo bone marrow transplantation. *Transfusion* 1997; **37**: 641-644.
- Romanò L, Azara A, Chiaramonte M et al. Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian children. *Infection* 1994; **22**: 736-738.
- Van Damme P, Vellinga A. Epidemiology of hepatitis B and C in Europe. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 1998; **61**: 175-182.
- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; **341**: 556-562.
- Vegnente A, Iorio R, Saviano A et al. Lack of intrafamilial transmission of hepatitis C virus in family members of children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**: 886-889.
- Camarero C, Martos I, Delgado R, Suárez L, Escobar H, Mates M. Horizontal transmission of hepatitis C virus in households of infected children. *J Pediatr* 1993; **123**: 98-99.
- Rosenthal E, Hazani A, Segal D, et al. Lack of transmission of Hepatitis C Virus in Very Close Family Contacts of Patients Undergoing Multitransfusions for Thalassemia. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1999; **29**: 101-103.
- Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15250 pregnant women. *Hepatology* 2000; **31**: 751-755.
- Wejstal R, Widell A, Mansson AS, Hermansson S, Norkans G. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992; **117**: 887-890.
- Giacchino R, Picciotto A, Tasso L, Timitilli A, Sinelli N. Vertical transmission of hepatitis C. *Lancet* 1995; **345**: 1122-1123.
- Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM et al. Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-seronegative women: a prospective study with hepatitis C virus RNA testing. *Hepatology* 1993; **17**: 772-777.
- Resti M, Azzari C, Lega L et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Acta Paediatr* 1995; **84**: 251-255.
- Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S et al. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; **345**: 289-291.
- Lam JP, McOmish F, Burns SM, Yap PL, Mok JY, Simmonds P. Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1993; **167**: 572-576.
- Paccagnini S, Principi N, Massironi E et al. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr Infect Dis* 1995; **14**: 195-199.
- Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998; **102**: 355-359.
- Mazza C, Ravaggi A, Rodella A et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 1998; **54**: 12-19.
- Pipan C, Amici S, Astori G, Ceci GP, Botta GA. Vertical transmission of hepatitis C virus in low-risk pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; **15**: 116-120.
- Polywka S, Freucht H, Zöllner B, Laufs R. Hepatitis C virus infection in pregnancy and the

- risk of mother-to-child transmission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; **16**: 121-124.
40. Spencer JD, Latt N, Beeby PJ et al. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 1997; **4**: 395-409.
 41. Sasaki N, Matsui A, Momoi M, Tsuda F, Okamoto H. Loss of circulating hepatitis C virus in children who developed a persistent carrier state after mother-to-baby transmission. *Pediatr Res* 1997; **263**: 267.
 42. Bernard O. Mother-to-infant transmission of hepatitis C. *Acta Gastro-Enterológica Bélgica* 1998; **61**: 192-194.
 43. Resti M, Azzari C, Mannelli F et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. *Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection*. *BMJ* 1998; **317**: 437-441.
 44. Papaevangelou V, Pollack H, Rochford G et al. Increased transmission of vertical hepatitis C virus (HCV) infection to human immunodeficiency virus (HIV)-infected infants of HIV- and HCV-coinfected women. *J Infect Dis* 1998; **178**: 1047-1052.
 45. Lin HH, Kao JH, Hsu HY et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995; **126**: 589-591.
 46. Fujisawa T, Komatsu H, Inui A et al. Spontaneous remission of chronic hepatitis C in children. *Eur J Pediatr* 1997; **156**: 773-776.
 47. García-Monzón C, Jara P, Fernández-Bermejo M et al. Chronic hepatitis C in children: a clinical and immunohistochemical comparative study with adult patients. *Hepatology* 1998; **28**: 1696-1701.
 48. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R et al. Features and outcome of hepatitis C virus infection and related liver disease in children of anti-HCV positive mothers. *J Pediatr* 1997; **130**: 990-993.
 49. Matsuoka S, Tataru K, Hayabuchi Y, Nii M, Mori K, Kuroda Y. Post-transfusion chronic hepatitis C in children. *J Paediatr Child Health* 1994; **30**: 544-546.
 50. Bortolotti F, Jara P, Díaz C et al. Posttransfusion and community-acquired hepatitis C in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; **18**: 279-283.
 51. Kage M, Fujisawa T, Shiraki K et al. Pathology of chronic hepatitis C in children. *Hepatology* 1997; **26**: 771-775.
 52. Guido M, Rugge M, Jara P et al. Pathology of chronic hepatitis C virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1998; **115**: 1525-1529.
 53. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Pérez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998; **28**: 1416-1423.
 54. Zancan L, Strafella MS, Brugiolo A, Malusa T, d'Amore ESG. Chronic hepatitis C virus infection in childhood and early cirrhosis: it is possible? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; **30**: 350-351.
 55. Chang MH, Ni YH, Hwang LH et al. Long term clinical and virologic outcome of primary hepatitis C virus infection in children: a prospective study. *Pediatr Infect Dis* 1994; **13**: 769-773.
 56. Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Castillo I et al. Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha: a pilot study. *Hepatology* 1992; **16**: 882-885.
 57. Iorio R, Pensati P, Porzio S, Fariello I, Guida S, Vegnente A. Lymphoblastoid interferon alfa treatment in chronic hepatitis C. *Arch Dis Child* 1996; **74**: 152-156.
 58. Sawada A, Tajiri H, Kozaiwa K et al. Favorable response to lymphoblastoid interferon-alpha in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; **28**: 184-188.
 59. Pensati P, Iorio R, Botta S et al. Low virological response to interferon in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; **31**: 604-611.
 60. Christensson B, Wiebe T, Akesson A, Widell A. Interferon-alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clin Infect Dis* 2000; **30**: 585-586.
 61. Heathcote J, Shiffman ML, Cooksley G et al. Multinational evaluation of the efficacy and safety of once-weekly PEG interferon a-2a in patients with chronic hepatitis C with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1999; **30**: S316A.