

KRONIČNI VIRUSNI HEPATITIS

ZVONKO JURČIĆ*

Posljednjeg desetljeća naše znanje o kroničnom virusnom hepatitisu je znatno obogaćeno. Primarni uzrok kroničnog hepatitisa jesu hepatitis B i hepatitis C virus. Hepatitis D virus je osobit jer je ovisan o infekciji s hepatitis B virusom, i utječe na evoluciju kroničnog B hepatitisa. U bolesnika s kroničnim B i C hepatitisom, hepatitis G virus nema ili je utjecaj na osnovnu bolest minimalan. Klinički tijek kroničnog virusnog hepatitisa u djece ima benigniju evoluciju, u odnosu na odrasle osobe s kroničnim B i C hepatitisom.

Kronični hepatitis danas je dostupan liječenju i ishod u budućnosti ne mora biti fatalan. Interferon-alfa čak i u visokim dozama dobro se podnosi i značajno utječe na eliminaciju virusa u odabranih bolesnika s kroničnim B hepatitisom. Nasuprot tome, zbog niskog stupnja trajnog odgovora na interferon-alfa, ne treba žuriti s liječenjem kroničnog C hepatitisa. Unatoč osjetljivim i specifičnim testovima za dokaz virusa, značajan dio kroničnog hepatitisa pretpostavljene virusne etiologije i danas ostaje etiolški nejasan.

Gljučne riječi: kronični hepatitis, virusi, djeca, interferon

UVOD

Uobičajene sastavnice kroničnog hepatitisa (KH) nalazimo prvi puta u izvješću Kunkela iz 1951. opisom mlade djevojke s temperaturom, artralgijsima, hipoalbuminemijom i hiper-gamaglobulinemijom (1). Originalno autorovo zapažanje obogaćeno je uskoro nalazom plazma stanica u portalnim prostorima ("plasma cell hepatitis"), a zatim otkrićem LE stanica (lupoid hepatitis) u Kunkelovih djevojaka, kako ih se voljelo nazivati (2). Posljednja dva desetljeća percepcija KH brzo se mijenjala, oslikavajući bolje razumijevanje etiologije i patogeneze ovog zamršenog kliničkog sindroma (3). Istovremeno učinjen je veliki napredak, u razumijevanju etiologije i patogeneze, pa kod svake sumnje na KH treba provesti temeljita istraživanja etiologije uz procjenu aktivnosti i proširenosti bo-

lesti i promptno planirati odgovarajuće liječenje (4).

Težište ovog teksta oslikava osobitosti KH virusne etiologije u dječjoj dobi, a autoimuni oblici KH opisani su na drugom mjestu.

DEFINICIJA I PODJELA

KH se dogovorno definira kao trajna upalna reakcija koja s vremenom može postati ireverzibilna, i u konačnici dovesti do ciroze i fatalnog ishoda (4,5). Upalna reakcija u jetri očituje se brojnim biokemijskim i histološkim promjenama, koje se uvijek ne mogu procijeniti na osnovu kliničkih i laboratorijskih opažanja. U nedostatku bolje definicije kroniciteta, i danas je na snazi vremenski kriterij od šest mjeseci kontinuiranog upalnog procesa (6). Ovo arbitrarno dogovoreno vrijeme, u dječjoj je dobi prije iznimka nego pravilo, a koje se još jedino, ponekad, može primijeniti u bolesnika s kroničnim hepatitis B virus (HBV) hepatitisom i vjerojatno kod KH u inficiranih s hepatitis C virusom (HCV) (5,7). U svim drugim okolnostima, kada nedostaju podaci o klinički prepoznatljivom početku, a u bolesnika postoji

viremija, eventualna autoantitijela, te znaci aktivnosti upalnog procesa jetrenog parenhima, za dijagnozu KH nije nužno zadovoljavanje vremenskog kriterija (8). Jednako tako, treba se prisjetiti kako ireverzibilne promjene jetre mogu biti prisutne u asimptomatskih bolesnika, ili tako kratkog trajanja, kao što je jedan tjedan (7).

Prva klasifikacija KH predložena je prije više od 30 godina, a razlikovala je blažu upalnu bolest - kronični perzistentni hepatitis (KPH) i oblik teže bolesti - kronični agresivni hepatitis (KAH) (9). Ovaj posljednji izraz istoznačno je izmjenice upotrebljavan s kliničkim pojmom kroničnog aktivnog hepatitisa. U kliničkoj praksi ova je podjela nerijetko krivo interpretirana, smatrajući KPH i KAH odvojenim procesima, umjesto različitih stupnjeva u osnovi istog procesa. Svakako treba uočiti da postoje i prijelazni oblici, da jedan poremećaj može prelaziti u drugi, bilo spontano ili zbog učinka provedenog liječenja (5,6).

Spočetka se osobita važnost kao parametru ozbiljnosti bolesti pridavala "piecemeal" nekrozama, a zatim je uočena važnost promjena u parenhimu.

* Klinička bolnica "Sestre milosrdnice", Zagreb
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. Zvonko Jurčić
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"
Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

U skladu s time, u revidiranoj klasifikaciji KH pridodan je patohistološki entitet kroničnog lobularnog hepatitisa (10,11).

Obzirom na činjenicu da različiti uzroci KH mogu imati isti ili sličan histološki obrazac, koji se tijekom vremena u pojedinog bolesnika može mijenjati, od nedavno je na snazi nova klasifikacija KH (11). U njoj se prvenstveno vodi računa o etiologiji, stupnju aktivnosti nekroinflammatory procesa, te stadiju bolesti, obzirom na proširenost fibroze i elemente ciroze. Nekroza i upalne promjene semikvantitativno se stupnjuju kao minimalne, blage, umjerenе ili teške, a proširenost fibroze ocjenjuje se kao blaga, umjerena i teška, s cirozom kao završnim stadijem KH.

Kronični perzistentni hepatitis. (triaditis, portalni hepatitis)

Etiološki se najčešće radi o hepatotropnim virusima HBV, HCV, hepatitis D virusu (HDV), i vjerojatno hepatitis G virusu (HGV), a rijetko se može raditi o reziduama nakon teške hepatitis A virusne (HAV) infekcije (7,8). Manji dio svakako može biti autoimune etiologije, ili se javiti u okviru kroničnih upalnih bolesti crijeva, poput Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa (7). Klinički simptomi su najčešće odsutni, ali se može javiti umor, inapetencija ili blagi skleralni ikterus uz blažu hepatomegaliju. Biokemijski se nalaze samo umjereno povišene transaminaze, koje tijekom evolucije mogu znatno kolebati, žučne kiseline i alkalna fosfataza su normalni. Medicamentozno liječenje ili provođenje dijeta nema opravdanja, a prognoza je dobra, osim u iznimnim okolnostima, kada je KPH prolazna faza razvoja agresivnog hepatitisa (6,11).

Histološki pregled otkriva upalne infiltrate u nešto proširenim portalnim prostora, uz po koju plazma stanicu. Granična ploča, mjesto dodira jetrenog parenhima i portalnih prostora može biti minimalno erodirano, arhitektura lobulusa je očuvana, s mjestimičnim područjima manje nekroze i upalnih stanica (12).

Kronični lobularni hepatitis

Entitet je još nedovoljno istražen, i viđa se rjeđe nego KPH i KAH u bolesnika s viralnim hepatitisom (13). Simptomi su općenito oskudni ili ih nema, a prognoza je povoljna. Ime govori da su fokusi nekroze i upalni infiltrati razasuti unutar lobulusa, ali su prisutne i periportalne upalne promjene uz sačuvanu graničnu ploču.

Kronični agresivni hepatitis

Podrazumijeva trajnu upalnu reakciju i nekrozu jetrenih stanica s razvojem ciroze i neizvjesnim ishodom. Može se javiti u svim životnim razdobljima, uključujući dojenčad, a etiološki je povezan sa svim onim razlozima koji se spominju u etiologiji KPH, i značajnim udjelom onih koji imaju autoimunu podlogu (14). Početak je obično neprimjetan, bez znakova bilo ranije ili trenutačne bolesti jetre, pa tek trajno abnormalni biokemijski nalazi ukazuju na kroničnu bolest jetre. Ponekad opet, nalazimo sliku akutnog hepatitisa u bolesnika u kojeg su već prisutni znaci kronične bolesti jetre poput hepatosplenomegalije, kutanih promjena (teleangiectazije na licu, palmarne eritem, batičasti prsti), edema, ascitesa ili krvarenja iz varikoziteta (15). U ma kojoj fazi razvoja bolesti, KAH može biti praćen ekstrahepatičkim manifestacijama, poput artralgijs, osipa, pleuritisa, tiroiditisa, glomerulonefritisa ili hemolitičke anemije (7,8).

Biokemijski nalazi otkrivaju pretežito konjugiranu hiperbilirubinemiju, povišene transaminaze, hipoalbuminemiju ispod 35 g/L, te značajnu hipergamaglobulinemiju, uz sniženje činioca koagulacije. Ako se radi o bolesnicima s autoimunim hepatitisom (AIH), prisutna su organ-specifična i nespecifična autoantitijela (14). Histološki ekvivalent opisanih kliničkih i biokemijskih promjena sastoji se u osnovi od tri tipa lezija: upalnih infiltrata, nekroze i fibroze (7,8,14). Infiltrati limfocita i plazma stanica smješteni su na razini portalnih prostora, ali se šire u susjedni parenhim, izazivajući nekrozu i fibroblastičku aktivnost. Granična ploča gubi svoje obrise, a žarišta nekroze

okružena limfocitima i fibroblastima (piecemeal necrosis) mogu kod proširene bolesti zahvaćati lobulus, i širiti se između susjednih portalnih prostora ili centralne vene ("bridging").

Vezivna septa mogu premoštavati lobulus uz prisutne znakove ciroze, sa ili bez znakova KAH (11). Ako se bolest uspije držati pod kontrolom provođenjem liječenja, promjene regrediraju stvaranjem inaktivnih ožiljaka. Liječenje je u najboljim okolnostima etiološko (interferon, imunosupresija) ili simptomatsko kod nejasnih uzroka.

ETIOLOŠKA KLASIFIKACIJA KRONIČNOG HEPATITISA

Iako je KH klinički i morfološki dobro ocrtan entitet, etiologija i danas ostaje nejasna u značajnom dijelu oboljelih. S druge strane, lista uzroka značajno je proširena, pa je KH bio predmetom brojnih klasifikacija (6,8,11). Prvi pokušaj seroimunološke klasifikacije zahvaljujemo grupi iz Bicêtre, koja u osnovi razlikuje tri skupine uzroka: virusni, autoimuni i KH nepoznate etiologije (kriptogeni KH) (16). Tijekom vremena, boljim razumijevanjem autoimunih zbivanja, kao i otkrićima novih virusa, podjela KH obogaćena je novim bolestima, ali originalna podjela Odievre i sur. nije niti danas izgubila na aktualnosti, i ona čini temelj podjele KH koja je iznesena u Tablici 1. (16).

KRONIČNI VIRUSNI HEPATITIS

Posljednja dva desetljeća naše znanje o virusnom hepatitisu stalno je dopunjavano otkrićem novih hepatotropnih virusa, koji mogu biti svrstani u tri kategorije. Virusi kojima je primarni cilj jetra uobičajeno su obilježeni abecednim (alfabetskim) nizom A-E, i od nedavno A-G (17). Svi oni izazivaju akutni hepatitis, dok onaj kronični nije opisan nakon infekcije s HAV i HEV, a uopće je dvojbeno postojanje hepatitis F virusnog hepatitisa, originalno opisanog od Deka i sur. (18). Kada je riječ od KH, nije opravdano govoriti o non-A, non-B, odnosno non-A, B, C, KH, kada znamo da HAV infekcija nikad ne postaje kroničnom pa je izlišna upotreba sintagme non-A itd. kada je riječ o KH.

U drugoj skupini su virusi koje se ne mogu uklopiti u abecedni niz, mogu zahvatiti jetru, ali hepatitis nije u primarnom kliničkom planu. To su virusi grupe herpesa poput citomegal-virusa (CMV), Epstein Barr virusa (EBV), herpes hominis 6 i 7, ali i ostalih poput adenovirusa, rotavirusa ili virusa ospice (19). U trećoj su grupi virusi hepatitisa ograničeni samo na pojedina geografska područja, poput žute groznice ili Ebola virusa.

ABECEDNI UZROČNICI KRONIČNOG HEPATITISA

KRONIČNI HEPATITIS B

Životni ciklus HBV i imunopatogeneza

Činjenica da godinama može postojati HBV kliconoštvo uz puno zdravlje, bez znakova parenhimske bolesti jetre, ukazuje da HBV nije neposredno citopatogen (20). U mnogim okolnostima ozljeda jetre rezultat je staničnog imunog odgovora na određene epitope proteinskih HBV molekula, posebice hepatitis-c antigena (HBcAg). Pojednostavljeno rečeno, cjelovit i promptan imuni odgovor dovodi u konačnici do razaranja svih ili gotovo svih iniciranih stanica, sa zaustavljanjem replikacije virusa i stvaranjem zaštitnih anti-HB antitijela (HBsAb), prevenirajući daljnju replikaciju virusa (21). Klinički se to očituje blažom ili težom upalnom ozljedom jetre. Po uobičajenom scenariju, imuni dogovor ima dva kraka. Nakon intracelularne prerade HBcAg peptida i ispoljavanja na staničnoj membrani hepatocita, CD8+, HLA-I spregnuti citotoksični limfociti prepoznaju peptidne fragmente (epitope) predložene posredstvom HLA molekula, izazivajući apoptozu, odnosno smrt stanice (22). Naravno, ovisno o repertoaru T-staničnog receptora i polimorfnosti molekula HLA-I razreda, imuni odgovor infekcije može biti i drugačiji. U drugom kraku imunih zbivanja, aktiviraju se CD4+, HLA-II spregnuti pomoćnički limfociti, prepoznajući peptidne fragmente ispoljene na makrofagima, dovode do aktivacije i proliferacije T-stanica, sinteze citokina i poticanju imunog odgovora posredovanog B-stanicama (21).

Tablica 1.
Etiološka klasifikacija kroničnog hepatitisa

Table 1
Etiologic classification of chronic hepatitis

Hepatotropni virusi	
Alfabetски uzroci	
HBV	
HDV	
HCV	
HGV ?	
TTV ?	
non-B, C, D	
Nealfabetски uzroci	
EBV	
CMV	
HHV-6	
Autoimuni hepatitis	
tip I:	anti-aktin pozitivan (SMA)
tip II:	anti-LKM1 pozitivan
tip III:	anti-SLA pozitivan
Lijekovi	
Wilsonova bolest	
Manjak alfa1 antitripsina	
Cistična fibroza	
Glutenska enteropatija	
Kriptogeni (seronegativni) hepatitis	

Obzirom na biokemijske, virološke, imunološke i histološke promjene u jetri, reakcija između virusa i organizma, odnosno životni ciklus HBV, prolazi kroz dvije faze (8,21). Prva stepenica *replikativne* faze obilježena je imunološkom tolerancijom (period inkubacije), koja u perinatalno inficirane djece može potrajati desetljećima. Istovremeno transaminaze su normalne ili umjereno povišene, a histološke promjene su minimalne, od-

govaraju KPH, principijelno s benignom dugoročnom evolucijom (4,5).

Replikacija se u serumu odražava prisutnošću HBs i HBe antigenemijom (HBsAg, HBeAg) uz HBV-DNA. Pojava dugotrajne imunološke tolerancije objašnjava se tolerogenim učinkom HBeAg prenesenim od majke u imunološki nezrelo novorođenče. Stoga perinatalno stečena infekcija postaje kroničnom u preko 90% djece, za razliku od 20-30% njih koji steknu infekciju u prvim godinama života, sa spontanom godišnjom serokonverzijom kao i u odraslih, oko 15% (5).

Slijedeća stepenica replikativne faze odražava razvoj punog imunog odgovora, sa lizom hepatocita i razvojem upalnog procesa u jetri. Transaminaze su visoke, prisutna je HBs i HBe antigenemija, a visoke razine HBV-DNA prisutne na prvoj stepenici postepeno padaju, kako se broj inficiranih hepatocita smanjuje (21,22). Što je ova stepenica kraća, klinička slika je burnija, hepatitis je agresivniji, i tijekom nekoliko godina može preći u cirozu. Ipak, najčešće, histološka slika u ovoj fazi odgovara onoj blagog ili srednje teškog KH.

Daljnja zbivanja mogu krenuti u jednom od dva smjera. Kliconoštvo, dakle dugotrajna imunotolerancija, uz znakove replikacije virusa i popratni KH, uvjetuje više razloga (23). U nekim okolnostima radi se o pretjeranoj količini virusa, koja iscrpi antiviralni imuni odgovor, smještaj u ekstrahepatičkim tkivima, ili pojava spontanih mutacija koje onemogućuju imunološko prepoznavanje. Činjenica da interferon alfa (IFN- α) može spriječiti aktivnu replikaciju virusa, ostavlja mogućnost da je kronična viremija povezana s manjkom spomenutog citokina (23). Jednako tako, perzistiranje viremije može se povezati s nemogućnošću T-stanica da prepoznaju HBV antigene, bilo da se radi o manjkavom predodžavanju ili slabo ispoljenih HLA molekula na membrani hepatocita (21). Spomenute pretpostavke podržane su činjenicom da su osobe s relativnim manjkom kompetentnosti T-stanica, poput novorođenčadi, staraca ili imunosuprimiranih, sklonije razvoju kliconoštva (23).

Ako je organizam u stanju razviti primjeren imunološki odgovor i ukloniti sve ili gotovo sve inficirane stanice, aktivna replikacija prestaje, transaminaze se normaliziraju, histološke promjene najčešće nestaju, dolazi do serokonverzije u anti-HBe antitijela (HBeAb), a HBV-DNA nije više moguće dokazati hibridizacijskim tehnikama (4,21). Ovaj prijelaz replikativne u *nereplikativnu fazu* praćen je prolaznim povišenjem transaminaza uz histološku sliku lobularnog hepatitisa.

Međutim, HBsAg je i dalje prisutan u serumu, vjerojatno zbog integracije HBsAg u genom hepatocita (21). Te osobe, općenito poznate kao zdrave kliconoše mogu s vremenom doživjeti serokonverziju u HBeAb, ulazeći na taj način u četvrti, imuni stadij životnog ciklusa HBV infekcije. Tim slijedom, prema Bortolotti, godišnja serokonverzija u HBeAb iznosi oko 2% (4).

Recentna istraživanja unijela su više svjetla u ovu tzv. imunu fazu životnog ciklusa HBV. Osjetljivim tehnikama PCR moguće je dokazati mjerljive količine HBV-DNA u serumu i nakon serokonverzije u HBeAb. Ona je prisutna u 87% djece pet godina nakon serokonverzije, te u čak 50% djece deset godina nakon pojave HBeAb (24). Mada rijetko, i u tim okolnostima može se naći histološka slika CPH, s fluktuirajućim transaminazama dugotrajna tijeka, i s malom mogućnošću za spontanu remisiju (4). Ruiz-Moreno je nadalje dokazala prisustvo viralne DNA u biopsičkom uzorku jetre, ne samo u HBeAb pozitivnih bolesnika, već i u onih koji su doživjeli serokonverziju u HBeAb i nisu imali viremije (PCR) u serumu (25). Ovaj podatak da HBV-DNA perzistira u tkivu i nakon klirensa HBsAg, znači da je virus sačuvao sposobnost prepisivanja i u HBsAg negativnih bolesnika (26). Kakvo je dugoročno značenje ovih novih spoznaja, danas još nije poznato.

Manji broj bolesnika s KH, a koji su očito u replikativnoj fazi infekcije, nemaju mjerljive koncentracije HBeAg u serumu, uz prisutna HBeAb, HBV-DNA i prisutnu sintezu HBcAg (21). Radi se o najčešćoj mutaciji u "pre-core" području, gdje zamjena jednog nukleotida (G u A) na poziciji 1896 dovodi do zaustavljanja prevođenja

mRNA u protein, sprečavajući stvaranje HBeAg (27). Nedostatak cirkulirajućeg HBeAg, koji je imuni tolerogen, dovodi u odraslih do razvoja teške kliničke slike KH, ili fulminantnog hepatitisa (21).

Klinička slika i prognoza

Simptomi i znaci KH, bez obzira na životnu dob, najčešće su oskudni i nekarakteristični, a odražavaju uobičajeno blage histološke promjene u jetri u vrijeme postavljanja dijagnoze (4,5,8). Simptomi poput astenije, inapetence ili nepodnošljivosti masnije hrane, nalaze se u 18-32% bolesnika (8). Klinički se može naći umjerena hepatomegalija, skleralni ikterus promjenjiva intenziteta, dok su komplikacije poput zatajenja jetre, ascitesa ili krvarenja iz varikoziteta rijetkost, a vezani su uz KAH ili etabliranu cirozu (27).

Biokemijski pokazatelji citolize, kolestaze ili sintetske funkcije jetre, mogu biti blaže ili jače poremećeni, ali je na osnovu njihove razine u serumu teško zaključivati na stadij i aktivnost bolesti. Stoga biopsija jetre ostaje jedini način za pravilnu prosudbu. Prognoza bolesti ovisna je o mnogim činiocima poput dobi i načina primoinfekcije, genetske podloge, okolišnim činiocima i ekstrahepatičkim manifestacijama (8,21,27). Krajnji ishod nije sasvim jasan, jer se dugoročne studije tek počinju pojavljivati u literaturi. Ipak, opće je mišljenje kako je KH dugoročno povezan sa značajnim morbiditetom, prvenstveno zbog rizika ciroze, adenokarcinoma, superinfekcije s HDV ili HCV, ili reaktivacije KH zbog imunodepresije ili pojave mutanta virusa (28,29). Reaktivacija KH obično se definira kao ponovna pojava HBV-DNA u serumu uz povišenje transaminaza i eventualnu seroreverziju u HBeAg u bolesnika koji su godinama bili HBeAb pozitivni (4). Kakva je uloga "pre-core" mutanta u tim zbivanjima, danas još nije jasno.

Dobru dugoročnu prognozu imaju djeca nakon serokonverzije u HBeAb, bilo spontane ili potaknute interferonom, bez obzira na mogući rizik spomenute reaktivacije. Ruiz-Moreno je pokazala, da 4,5 godine nakon sero-

konverzije u HBeAb 17% djece ima uredan histološki nalaz, 74,6% samo minimalne histološke promjene, a tek 8,4% blagi KH (25). Čak i djeca s aktivnom cirozom u dijagnostičkoj biopsiji, u završnoj biopsiji imaju tek manji ili veći stupanj fibroze (25).

Liječenje

Rekombinanti IFN- α je jedini antiviralni lijek koji ima opravdanje za primjenu u djece s KH, dovodeći do serokonverzije u HBeAb 2-3 puta češće nego se očekuje da se to dogodi spontano (30). Odluku o liječenju u određenog bolesnika treba uvijek procjenjivati u kontekstu životnog ciklusa HBV. Cilj je terapije prekinuti replikaciju virusa, ubrzati prijelaz iz stadija dva u stadij tri, dakle potaknuti serokonverziju u HBeAb (4,21). Nema nikakva opravdanja davanje IFN u prvoj, odnosno trećoj i četvrtoj fazi infekcije. Preporučena doza IFN- α iznosi 5 MU/m², intramuskularno ili subkutano tri puta tjedno tijekom šest mjeseci.

Dobar odgovor može se očekivati u djece s nižim koncentracijama HBV-DNA uz visoke transaminaze. Prethodno davanje kortikoida nema opravdanja, jednako kao niti primjena Lamivudina ili dodavanje Vidarabina, zbog neprihvatljive toksičnosti u dječjoj dobi. KH zbog HBV infekcije rijetka je indikacija za transplantaciju jetre, uvijek uz rizik infekcije transplantata, naročito u replikativnoj fazi (31).

KRONIČNI HEPATITIS D

HDV je nekompletan RNA virus, jedinstven po svojoj biologiji, jer je patogenost uvjetovana samo uz istovremeno prisustvo HBV infekcije (17). Poznata su dva obrasca infekcije:

- istovremena infekcija (koinfekcija)
- kontaminacija osobe koja je već od ranije kronični nosilac HBV (superinfekcija)

Ovaj posljednji oblik je klinički težji, s brzim razvojem ciroze i visokom smrtnošću (32).

Poznata su tri genotipa, tip I i III povezani su s težim oblicima bolesti. Virus je univerzalno rasprostranjen, ali

su neka područja, poput Italije, endemična, otuda potječu i prvi izvještaji o HDV infekciji u djece (4). NA sastanku ESPGAN 1983. godine, Vajro i sur. upozorili su na nepovoljan tijek evolucije KH u HBsAg pozitivnih osoba s popratnom HDV infekcijom, koja može biti istovremeno prisutna u čak 13% HBsAg nosioca, uz sliku aktivnog KH u 85% oboljelih (33,34). Farci i sur. upozorili su na nalaz ciroze u prvoj biopsiji u 12% HDV pozitivne djece, za razliku od samo 2% (5 od 236) uz izoliranu HBV infekciju (32). Promatrajući dugoročno, male su šanse za spontanu remisiju KH uz HDV infekciju. U djece koja su praćena 5-12 godina, samo je troje od njih 23 normaliziralo transaminaze, u ostalih nije bilo znakova pogoršanja, osim u dvoje sa progresijom histološkog nalaza (35).

Kao i u slučaju KH vezanog uz HBV infekciju, imunološka zbivanja posredovana su CD8+ limfocitima, što se očituje smanjenjem omjera CD4+/CD8+ stanica, i nalazom citotoksičnih limfocita u područjima nekroze hepatocita (36).

Dijagnoza počiva na otkrivanju HDV antitijela tijekom više od šest mjeseci, a potvrđuje se nalazom HDV antigena u jetri imunohistokemijski, odnosno dokazom HDV-RNA u serumu hibridizacijskim tehnikama (4). Zbog težine kliničke slike, u literaturi su rano zabilježeni pokušaji liječenja IFN- α , prolongirano i u relativno visokim dozama (4). Uspjesi ni danas nisu zadovoljavajući, pa kao najbolji način ostaje prevencija, eradikacijom HBV cijepljenjem (8,37).

KRONIČNI HEPATITIS C

Ubrzo nakon otkrića sekvence nukleotida HCV 1989. godine, i kloniranja nekoliko sojeva virusa, ustanovljena je značajna heterogenost virusa na molekularnom nivou (4,38). Po organizaciji genoma, ubraja se kao poseban soj u flaviride, a na osnovu varijacija u slijedu nukleotida, uobičajeno se razlikuje šest genotipova (tipovi), s ukupno 70 specifičnih subtipova (39).

Genotipovi su obilježeni arapskim brojevima 1-6 redom kako su otkriveni, a prototip je obilježen kao 1a. U Zapadnoj Europi i Americi prevlada-

vaju genotipovi 1a, 1b, 2a, 2b i 3a, ali su opisani i egzotični genotipovi kao rezultat migracija i međunarodnog tržišta krvnih proizvoda (39). Kliničko značenje pojedinih genotipova nije sasvim jasno ali se općenito uzima da su teži oblici bolesti jetre povezani s genotipom 1b, što opet ne mora biti slučaj u djece (40,41). HCV je sklon mutacijama (*quasi-species*), koje se pojavljuju u cirkulaciji zajedno s dominantnim (osnovnim) tipom (39).

Epidemiologija

Za razliku od odraslih, prirodni tijek HCV infekcije u djece nije poznat, a dijelovi scenarija, temelje se na istraživanjima perinatalno inficirane djece, te one koja su zbog neke druge bolesti, bilo u ranoj životnoj dobi, ili kasnije primale transfuzije krvi ili derivata (4,8). Prevalencija infekcije u djece ovisi prvenstveno o geografskom području, i općenito je niža nego u odraslih, zbog manje izloženosti rizičnim činiocima. Osim parenteralnog prijenosa krvlju ili derivatima, kontakta s članovima inficirane obitelji, ovisnicima o drogama, slučajnim ubodima igle, perinatalni je prijenos s majke važan izvor infekcije u dječjoj dobi (42,43). Da li se on zbiva *in utero*, u porodu ili rano postnatalno, ostaje bez valjanog odgovora (4,8). Inoue i sur. ustanovili su identičnu ili vrlo sličnu sekvencu HCV-RNA u tri generacije (dijete, majka, baka), a Ohto i sur. identične sekvence virusa u sedam parova majka-dijete (44,45). Sukladno objavljenim istraživanjima perinatalna infekcija s HCV kreće se 0-36%, ovisno o ispitivanim populacijama (43). Rizik prijenosa se povećava kod viremije veće od 106 kopija/mL, vaginalnog poroda, poodmakle dobi majke, koinfekcije s HIV infekcijom, dok dojenje predstavlja zanemarivu ulogu u prijenosu (4,43).

Nakon gubitka pasivno prenesenih majčinih anti-HCV antitijela, serokonverzija u vlastita anti-HCV antitijela pojavljuje se u inficirane djece oko 7. mjeseca života, ali je viremiju moguće dokazati već u prvom danu života (43,46). Dugoročan ishod infekcije i eventualnih kliničkih posljedica, kod perinatalno inficirane djece, nije poznat zbog same prirode stvari nedavnog

otkrića virusa. Jedno istraživanje provedeno nedavno, pokazalo je trajnu viremiju kod zadnje kontrole nakon 18-54 mjeseci praćenja (43). Slična iskustva iznijela je Azzari i sur. u 11 perinatalno inficirane djece, koja su rođena od inficiranih majki (46). Tijekom praćenja od 2-6 godina, sva su ostala anti-HCV pozitivna, ali se u dvoje više nije mogla dokazati viremija (PCR) nakon 3. odnosno 4. godine praćenja. U sve viremične djece prisutne su biokemijske promjene ozljede jetre, bez kliničkih manifestacija bolesti, i bez utjecaja množine virusa u cirkulaciji na biokemijske pokazatelje (42,43,46). Podaci o parenteralno inficiranoj djeci novijeg su datuma. Od 458 djece koja su u ranoj životnoj dobi bila podvrgnuta operaciji na otvorenom srcu i primala transfuzije krvi, dvadeset godina kasnije 14,6% (67/458) bilo je anti-HCV pozitivno (kontrolna skupina 0,7%), ali je istovremeno samo njih 55% (37/67) bilo viremično (41). Za razliku od odraslih osoba, to je vrlo visok postotak spontane eliminacije virusa (40). Drugi važan podatak koji proizlazi iz spomenute studije jest podatak o normalnim transaminazama u svih osim jednog viremičnog djeteta, a samo troje djece od njih 17 u koje je učinjena biopsija, pokazivalo je znakove progresivne bolesti jetre (41).

Slične podatke nalazimo u ove godine publiciranoj studiji japanskih autora (47). Devet godina nakon operacije na srcu 17,4% djece imalo je anti-HCV pozitivna antitijela, ali je u čak 40% njih došlo do eliminacije virusa, uz histološku sliku inaktivnog hepatitisa. Istovremeno, učestalost infekcije u djece s malignom bolešću iznosi 30,2% uz nižu stopu spontane eliminacije virusa od 15%. To znači da 85% inficiranih transfundiranih pacijenata s malignom bolešću, razvije KH, ali bez promjena koje bi ukazivale na razvoj ciroze.

Klinička slika i evolucija

Kao i u slučaju infekcije s HBV, KH vezan uz infekciju s HCV obično je bez simptoma, s blagim biokemijskim i histološkim promjenama (4,8, 38). Početak je obično nejasan, rijetko se mogu skupiti podaci o akutnom početku, pa se dijagnoza oslanja na po-

datke o inficiranoj majci, ili primanju transfuzija krvi ili derivata. Blaga klinička slika u djece tumači se odsustvom rizičnih činioca, poput alkohola, droga ili pridružene infekcije nekim drugim hepatotropnim virusom.

Retrospektivnom analizom 77 inače zdrave djece u dobi od 1-14 godina, Bortolotti nalazi prisutne blage simptome u 22% djece, a tek je dvoje bilo ikterično kod pregleda (48). Umjerena hepatomegalija prisutna je u 48% djece, splenomegalija u 18% njih. Svi kronično inficirani imaju općenito blage histološke promjene, s naznačenom portalnom i/ili lobularnom nekrozom i upalnim promjenama i niskim stupnjem fibroze. One su u svakom slučaju blaže nego u odraslih, a razlog tome može biti i kraći razmak od početka bolesti i vremena učinjene biopsije (4,38,46,49). Međutim, u talasemične djece, koja su izložena brojnim transfuzijama i taloženju željeza u jetri, znaci aktivne bolesti jetre nalaze se u 12% djece, a ciroza u slijedećih 38% (50). Transaminaze mogu biti kroz duže vrijeme normalne ili blago fluktuiraju, gama GT je normalna jednako kao albumini i protrombinsko vrijeme (4,8,38,41,43).

Mehanizam hepatocelularnog oštećenja u kroničnoj HCV infekciji povezan je najprije s neposrednom citopatogenošću, a danas sve više s imunim mehanizmima, u kontekstu genetske podloge, koju čine određeni aleli HLA sustava. Predominantne stanice u upalnim infiltratima čine CD8⁺ limfociti, a rizični genetski činioc za razvoj KH predstavlja DRB1*0301 alel razreda II HLA 51.

Dugoročna prognoza nije poznata, a podaci s kojima raspolazemo temelje se uglavnom na perinatalno inficiranoj djeci, kao i onih inficiranih parenteralno. U odraslih KH se razvije u 70-80% oboljelih, a oko 25% razvit će s vremenom cirozu (40). Rizik razvoja teže bolesti u djece vezan je uz imunodeficijenciju, te spomenuto gomilanje željeza u politransfundirane djece (50,52). Dekompenzacija jetre rijetko će se razviti prije adultne dobi, ekstrahepatička simptomatologija prisutna u odraslih se rijetko viđa (nefropatija, kriglobulinemija), a karcinom do danas nije opisan u dječjoj dobi. Kako je

spomenuto, značajan postotak djece tijekom evolucije trajno negativizira PCR, što ostavlja nadu za spontano izlječenje kako i infekcije tako i pridruženog KH (41).

Prepoznavanje infekcije počiva na otkrivanju anti-HCV antitijela drugom i trećom generacijom ELISA (enzyme linked immunoabsorbent assay), a potvrđuje se s RIBA (recombinant immune blot assay) testovima. Pozitivan test ne razlikuje aktualnu od preboljele infekcije, pa je slijedeći korak određivanje HCV-RNA u serumu PCR metodom, i eventualno određivanja genotipa i broj kopija u mililitru seruma (4,8,38).

Liječenje

Jedini učinkoviti način liječenja je primjena IFN- α (53). U odraslih se normalizacija transaminaze i negativizacija PCR postiže u do 50% oboljelih, ali su zabilježena iskustva s 100% recidivom šest godina nakon završetka liječenja (54). Rezultati u djece su obećavajući, zbirni podaci pokazuju normalizaciju transaminaze i nestanak viremije u 53% liječenih, a trajna remisija (6-18 mjeseci) ustanovljena je u 41% liječenih (55-58). Uobičajena doza iznosi 3 MU/m² tri puta tjedno, a vrijeme liječenja proteže se od 22 tjedna do 15 mjeseci (4). U sadašnjem trenutku naših saznanja, treba imati na umu već spomenut visok postotak spontane remisije, obilježja sporo progredirajuće bolesti jetre, te činjenicu da se u Europi najčešće radi o genotipovima 1a i 1b, koji slabo reagiraju na IFN- α (4,38,41). Sve to govori za slabo utemeljenu odluku o potrebi ranog poduzimanja liječenja HCV pozitivnog KH. Međutim, u bolesnika koji imaju jasno povišene transaminaze tijekom više od 12 mjeseci, s histološkim nalazom koji pokazuje jasne znakove agresivnosti, a PCR je jasno pozitivna, razumno je predložiti liječenje, a roditelji trebaju biti upozoreni na neizvjesnost predloženog liječenja (59).

Prije poduzimanja liječenja, treba biti svakako siguran da se radi o HCV pozitivnom hepatitisu, a ne o autoimunoj bolesti, obzirom na nalaz lažno pozitivne serologije na HCV u autoimunom hepatitisu (38). Ako je nakon

tri mjeseca viremija i dalje prisutna, velike su šanse za neuspjeh liječenja. Druga je mogućnost liječenja ribavirinom, bilo izolirano ili uz IFN- α , ali će se tek vidjeti koliko su prva iskustva obećavajuća (60). Transplantacija jetre iznimna je indikacija u KH zbog infekcije s HCV (38).

KRONIČNI HGV HEPATITIS

Unatoč osjetljivim testovima za dokaz virusa, još uvijek postoji značajan postotak KH u djece koji su potencijalno virusne etiologije, a koje uobičajeno svrstavamo u kategoriju non B, C, D virusa. Nedavno su dvije grupe istraživača, nezavisno, izolirala hepatitis GB virus C (HGBV-C) i hepatitis G virus (HGV), koji u stvari predstavljaju dvije vrste istog virusa (61). Spada u RNA viruse, genom mu se sastoji od 9300 nukleotida, a provizorno se dogovorno naziva HGV (62,63). Prenosi se parenteralnim i seksualnim putem, moguć je vertikalni prijenos, kao i prijenos s transplantiranih organa (63,64). Često je pridružen HBV i HCV infekciji (65,66).

Dijagnoza se postavlja dokazom antitijela (anti E2) na proteinski omotač i dokazom viremije (HGV-RNA) PCR metodom (63). Ostaje i danas otvoreno pitanje da li je HGV uopće hepatotropan, ili to može biti pod stanim uvjetima. Poznato je da se KH ne razvije u odraslih koji su inficirani samo s HGV, a ukoliko postoji koinfekcija s HCV, HGV nema nikakvog utjecaja na kliničke, virološke i histološke promjene, odnosno ne utječe na prirodni tijek HCV infekcije (65-68).

Perinatalno inficirana djeca prućena postnatalno nisu pokazivala niti kliničkih niti biokemijskih znakova za hepatitis (69). Koinfekcija u oboljelih od hepatitisa C iznosi oko 3,5% bez jasne uloge u razvoju KH (66). Iskustva iz Kings Collega nisu mogla ustanoviti bilo kakvu ulogu HGV viremije u nekoj specifičnoj bolesti jetre (68). Stoga prevladava mišljenje da se radi o slučajnom putniku u cirkulaciji, te će u budućnosti trebati učiniti dodatne napore za otkrićem virusa koji se mogu povezati s KH u djece (62,63). Nedavno otkriven TTV (*transfusion tran-*

smited virus) vjerojatno neće puno doprinijeti rješenju zagonetke (70).

NEABECEDNI UZROČNICI HEPATITISA

Neki virusi izvan tzv. abecednog niza mogu se javiti kao uzročnici prolongirane lezije jetre, često bez kliničkog značenja, a iznimno bolest jetre može biti glavna manifestacija viralne bolesti (19). U novorođenčadi CMV hepatitis završi obično nestankom inflamacije, a javlja se izolirano ili u okviru generalizirane infekcije. U veće djece, CMV infekcija ne dovodi do kronične bolesti jetre, iako se u literaturi može naći opisa s fatalnim završetkom, ili prolongiranog povišenja transaminaza u oporavku od CMV infekcije (19,71).

Infekcija s EBV uz opće simptome u akutnom infektu, izaziva hepatosplenomegaliju s povišenim transaminazama u 70-90% oboljelih, ali se one normaliziraju unutar tri mjeseca (72). Kronična bolest jetre, uključujući KH je rijetka, ako uopće postoji po modernim dijagnostičkim nazorima, mada se u literaturi mogu naći pojedinačni opisi (73). U pozadini tih, obično teških oblika EBV bolesti, nalazi se imunodeficijencija (19). Humani herpesvirus-6 (HHV-6), uzrok exanthema subitum u dojenčadi i mlađe djece, može biti uzrokom prolazno povišenih transaminaza, dok se kronična bolest jetre opisuje rijetko (19,74). Takikawa i sur. (75) izvijestili su o 6 mjesečnom dojenčetu s kroničnom bolešću jetre, koji je dobro reagirao na liječenje IFN- α tijekom mjesec dana. U drugom slučaju radilo se također o mladom dojenčetu s trajnom HHV-6 viremijom, u kojeg je u dobi od 20 mjeseci histološkim pregledom jetre nađen KH sa značajnim fibrozama i portalnom inflamacijom (76). Dijagnoza je potvrđena dokazom HHV-6 genoma u inficiranim hepatocitima.

LITERATURA

- Kunkel HG, Ahrens EH, Eisenmenger WJ, Bongiovanni AM, Slater RJ. Extreme hypergammaglobulinaemia in young women with liver disease of unknown etiology. *J Clin Invest* 1951; 30: 654.
- Mac Kay JR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956; II:1323-6.
- Bortolotti F. Chronic hepatitis B in childhood. Unanswered question and evolving issues. *J Hepatol* 1994; 21: 904-99.
- Bortolotti F. Chronic viral hepatitis in childhood. *Bailliere Clin Gastroenterol* 1996; 10: 185-206.
- Bortolotti F, Calzia R, Vegente A et al. Chronic hepatitis in childhood: the spectrum of the disease. *Gut* 1988; 29: 659-64.
- Sherlock S. Classifying chronic hepatitis. *Lancet* 1989; II: 1168-70.
- Trivedi P, Mowat AP. Chronic hepatitis. U: Suchy FJ ed. *Liver disease in childhood*. St Louis&Mosby 1984; 510-22.
- Jurčić Z. Kronični hepatitis. U: Votava-Raić A ur: *Bolesti jetre u djece* 1993; 47-61.
- De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; 2: 626-8.
- Popper H. Changing concepts of the evolution of chronic hepatitis and the role of piecemeal necrosis. *Hepatology* 1983; 3: 758-62.
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
- Popper H, Schaffner F. The vocabulary of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 1971; 284: 1154-7.
- Wilkinson SP, Portman B, Cochrane AMG et al. Clinical course in chronic lobular hepatitis. *Q J Med* 1978; 47: 421-5.
- Alagille D, Gautier M, Herouin V. Chronic hepatitis in children. *Acta Ped Scand* 1973; 62: 556-70.
- Alagille D, Odievre M. *Maladie du foie et voies biliaires chez l'enfant*. Flammarion medicine-science, Paris 1978; 108-18.
- Odievre M, Maggiore G, Homberg JC et al. Seroimmunologic classification of chronic hepatitis in 57 children. *Hepatology* 1983; 3: 417-9.
- Aach RD. Viral hepatitis due to hepatitis viruses A-E and GB virus. U: Feijin RD, Cherry JD ur: *Textbook of pediatric infection disease*. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998; 612-40.
- Deka N, Sharma MD, Mukerjee R. Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Virol* 1994; 68: 7810-15.
- Hwang ST, Ferry GD. Viral hepatitis due to viruses other than hepatitis viruses A-E. U: Feijin RD, Cherry JD ur: *Textbook of pediatric infection disease*. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998; 641-7.
- Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1092-93.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
- Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathology. *Springer Semin Immunopathol* 1995; 17: 261-81.
- Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *N Engl J Med* 1993; 342: 1335-40.
- Bortolotti F, Wirth S, Crivellario C et al. Long-term persistence of hepatitis B after hepatitis B antigen to antibody seroconversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 270-74.
- Ruiz-Moreno M, Otero M, Millan A et al. Clinical and histological outcome after hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29: 572-5.
- Paterlini P, Gerken G, Nakajima E et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequence in primary liver cancer from patients negative for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1990; 323: 80-85.
- Wright TL, Lau JYN. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1993; 342: 1340-44.
- Bortolotti F, Calzi F, Cadrobbi P et al. Liver cirrhosis associated with chronic hepatitis B virus infection in childhood. *J Pediatr* 1986; 108: 224-7.
- Bernard O. Cirrhoses de l'enfant. *Rev Prat* 1997; 47: 519-23.
- Jara P, Bortolotti F. Interferon-alfa treatment of chronic hepatitis B in childhood: A consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 163-70.
- Yandza T, Alvarez F, Laurent J et al. Pediatric liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma associated with hepatitis virus infection. *Transplant Int* 1993; 6: 95-8.
- Farci P, Barbera C, Navone C et al. Infection with the delta agent. *Gut* 1985; 26: 4-7.
- Vajro P, Orso G, Pignata C et al. HBsAg positive chronic active hepatitis and delta agent infection in children. *Ped Res* 1983; 17: 434.

34. Maggiore G, Hadchouel M, Sessa F et al. A retrospective study of the role of delta agent infection in children with HBsAg positive chronic hepatitis. *Hepatology* 1985; 5: 7-9.
35. Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P et al. Long-term evolution in chronic delta hepatitis in children. *J Pediatr* 1993; 122: 736-8.
36. Chu CM, Liaw YF. Studies on the composition of the mononuclear cell infiltrates in liver from patients with chronic active delta hepatitis. *Hepatology* 1989; 10: 911-5.
37. Craxi A, Di Marco V, Volpes R et al. Treatment with recombinant alpha-2b interferon of chronic HDV hepatitis in children. *Prog Clin Biol Res* 1991; 364: 399-404.
38. Nowicki MJ, Balistreri WF. The hepatitis C virus: identification, epidemiology and clinical controversies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 248-74.
39. Smith DR, Pontisso P. Heterogeneity of hepatitis C virus. *Baillier's Clin Gastroenterol* 1996; 10: 243-55.
40. Trivedi M. Newly diagnosed hepatitis C. *Postgraduate Med* 1997; 95: 101.
41. Vogt M, Lang T, Frosner G et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood donor screening. *New Engl J Med* 1999; 341: 866-70.
42. Bortolotti F, Resti M, Giancchino R et al. Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. *J Pediatr* 1997; 130: 990-93.
43. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH et al. Hepatitis C virus infection in the mother and infants cohort study. *Pediatrics* 1998; 102: 355-9.
44. Inoue Y, Miyamura K, Chou WH et al. Silent mother-to-child transmission of hepatitis C virus through two generations determined by comparative nucleotide sequence analysis of the viral cDNA. *J Infect Dis* 1992; 166: 1425-8.
45. Ohto H, Terezaawa S, Sasaki N et al. Transmission of hepatitis C virus from mother to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-50.
46. Azzari C, Resti M, Bortolotti F et al. Serum levels of hepatitis C virus RNA in infants and children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 314-7.
47. Hishiyama A, Kumura A, Fujisawa T, Kage M, Kato H. Clinical and histologic features of chronic hepatitis C virus infection after blood transfusion in Japanese children. *Pediatrics* 2000; 105: 62-5.
48. Bortolotti F, Jara P, Diaz C et al. Posttransfusion and community-acquired hepatitis C virus in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 279-83.
49. Kage M, Fujisawa T, Shiraki K et al. Pathology of chronic hepatitis C in children. *Hepatology* 1997; 26: 771-5.
50. Resti M, Azzari C, Rossi ME et al. Hepatitis C virus antibodies in a long-term follow-up of beta-thalassemic children with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 573-6.
51. Hohler T, Gerken G, Notghi A et al. MHC class II genes influence the susceptibility to chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1977; 27: 259-64.
52. Sumazaki R, Matsubara T, Aoki T, Nagai Y, Shibasaki M, Takita H. Rapidly progressive hepatitis C in a patient with common variable immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 532-4.
53. Davis GL. Treatment of acute and chronic hepatitis. *Clin Liv Dis* 1997; 1: 615-30.
54. Vento S, Concia E, Ferraro I. Lack of sustained efficacy of interferon in patients with chronic hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334: 1479-80.
55. Fujisawa T, Inui A, Ohkawa T et al. Response to interferon therapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr* 1995; 127: 600-2.
56. Matsouka S, Mori O, Nakano Y et al. Efficacy of interferons in treating children with chronic hepatitis C. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 704-8.
57. Jonas MJ. Interferon-alpha for viral hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 93-106.
58. Jonas MJ, Ott MJ, Nelson SP, Badizadegan K, Perez-Atayde AR. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Infect Dis* 1998; 17: 241-6.
59. Bernard O. Usmeno saopćenje, 2000.
60. Reichard O, Norkrans G, Fryden A et al. Adding ribavirin to interferon alpha-2b for chronic hepatitis C infection increased virologic response and nausea. *Gut* 1988; 43: 602.
61. Linen J, Wages J, Zhen-Young ZK et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-8.
62. Karayiannis P, Thomas HC. Hepatitis G virus: identification, prevalence and unanswered questions. *Gut* 1997; 40: 294-6.
63. Balisteri WF. G-another form of viral hepatitis? *J Pediatr* 1997; 131: 503-6.
64. Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis G virus-a true hepatitis virus or an accidental tourist? *New Engl J Med* 1997; 336: 795-6.
65. Chunt JL, Kao JH, Kong MS, Yang CP, Hung JJ, Lin TY. Hepatitis C and G virus infections in polytransfused children. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 546-9.
66. Bortolotti F, Tagger A, Giacchino R et al. Hepatitis G and C virus infection in children. *J Pediatr* 1997; 131: 639-40.
67. Alter MJ, Gallagher M, Moris T et al. Acute non-A-E hepatitis in United States and the role of hepatitis G virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 741-6.
68. Nagata I, Tzampouras N, Chokshi S et al. Hepatitis GB virus-C / hepatitis G virus infection in liver disease. *Arch Dis Child* 1997; 77: 223-6.
69. Feucht HH, Zollner B, Polywka S, Laufs R. Vertical transmission of hepatitis G. *Lancet* 1996; 347: 615-6.
70. Naoumov NV, Petrova EP, Thomas MG, Williams R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet* 1998; 352: 195-7.
71. Nigro G, Bartman U, Mattia S et al. Acute hepatitis in childhood: virological, immunological and clinical aspects. *Biomed Pharmacol* 1992; 46: 155-60.
72. Sumaya C. Epstein-Barr virus infections mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 1985; 75: 1003-10.
73. Bernard O. Usmeno saopćenje, 2000.
74. Dubedat S, Kappagoda N. Hepatitis due to human herpesvirus-6. *Lancet* 1989; II: 1463-4.
75. Takikawa T, Hayashibara H, Harada Y et al. Liver dysfunction, anaemia and granulocytopenia after exanthema subitum. *Lancet* 1992; 340: 1288-9.
76. Hitoshi T, Keiko TJ, Yoshikazu O, Shinatiro O, Sotaro M, Koichi Y. Chronic hepatitis in an infant in association with human herpesvirus-6 infection. *J Pediatr* 1997; 131: 473-5.

Summary

CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Z. Jurčić

The past decade have witnessed an explosion in knowledge of chronic viral hepatitis in childhood. The hepatitis B virus and hepatitis C virus are primary cause of chronic hepatitis in children. Hepatitis D virus is exceptional in that it is dependent on hepatitis B virus and can modify the course of chronic hepatitis B. In patients with chronic hepatitis B or C, hepatitis G virus infection usually had no or only mild hepatitis activities. The clinical course of chronic viral hepatitis is more benign than would be expected in people infected as adults.

Chronic hepatitis is now considered manageable rather than a fatal disease. Interferon-alpha treatment even at high doses proved to be well tolerated and significantly accelerate viral clearance in selected patients with chronic B hepatitis. Conversely, because of low rate of sustained response, early therapeutic intervention in chronic C hepatitis does not seem worthwhile. Despite sensitive and specific tests for detection of known hepatitis viruses, the cause of significant fraction of presumably viral related chronic hepatitis, remained unclear.

Key words: chronic hepatitis, viral, childhood, interferon