

GYERMEKKORI HEPATITISEK OKAI, DIAGNOSZTIKÁJA, KEZELÉSE ÉS MEGELŐZÉSE

A vírushepatitisek a májszövet gyulladásos destrukciójával és a májsejtek elhalásával járó megbetegedések gyűjtőneve. A hepatitisvírusok mikrobiológiai tulajdonságaikban és a patomechanizmust illetően jelentősen különböznek egymástól. Az A-tól G-ig jelzett hepatotrop vírusok elsősorban a májat betegítik meg, kiemelkedő jelentőségük van a krónikus hepatitis, a májcirrhosis és a hepatocelluláris carcinoma (HCC) előidézésében. A májgyulladás generalizált vírusfertőzés részjelensége is lehet, ezek közül leggyakoribb a cytomegalovírus és az Epstein–Barr-vírusfertőzés, de a coxsackie, rubeola, herpes, varicella-zoster, sárgaláz, Parvovírus B19, Lassa- és Ebola-vírus is megbetegítheti a májat. Sokszervi elégtelenséggel járó bakteriális fertőzések,

A GYERMEKKORI HEPATITISEK SOK TEKINTETBEN – ÍGY A BETEGSÉG TERMÉSZETES LEFOLYÁSÁBAN, AKTIVITÁSÁBAN, A GYÓGYKEZELÉSRE ADOTT VÁLASZBAN, AZ ALKALMAZOTT SZEREK MELLÉKHATÁSAIBAN ÉS A PROGNÓZISBAN – KÜLÖNBÖZNEK A FELNŐTTKORI FORMÁKTÓL. MEGFONTOLÁS TÁRGYÁT KÉPEZI, HOGY KIKET KELL KEZELNI, MILYEN KEZELÉSI MÓDOK ÉRTHETŐK EL, MILYEN ÚJ KÉSZÍTMÉNYEK VÁRHAJÓK ÉS VAN-E MÓD A KEZELÉSSEL VÁRAKOZNI? FIGYELEMBE KELL AZT IS VENNII, HOGY A SZÜLŐ ÉS A GYERMEK ÓHAJTJA-E A KEZELÉST? AZ UTÓBBI ÉVTIZEDBEN MEGSZAPORODOTT A TERÜLETET ÉRINTŐ TANULMÁNYOK SZÁMA, ENNEK ELLENÉRE MESSZE ÁLLUNK A KONSENZUSON ALAPULÓ EGYSÉGES IRÁNYELVEK MEGALKOTÁSÁTÓL. A SZERZŐ ÖSSZEFOGLALJA A GYERMEKKORI HEPATITISEK LEGFONTOSABB OKAIT, DIAGNOSZTIKÁJÁT, KEZELÉSÜKET ÉS MEGELŐZÉSÜKET AZ A-TÓL G-IG JELZETT HEPATITISVÍRUSOK SORRENDJÉBEN.

leptospirosis, typhus abdominalis, syphilis, Q-láz, legionellosis esetén is gyakran találkozunk a máj szöveti szerkezetét érintő gyulladással és ennek következményeivel. Az A-tól G-ig jelzett hepatitis vírusok és az általuk okozott fertőzések legfontosabb jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze.

NEMES ÉVA DR.

DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI KÖZPONT,
GYERMEKGYÓGYÁSZATI
INTÉZET, DEBRECEN

1. TÁBLÁZAT: A HEPATITIS-VÍRUSOK ÉS ÁLTALUK OKOZOTT FERTŐZÉSEK LEGFONTOSABB JELLEMZŐI (8)
(SSRNS: EGYSZÁLÚ RNS, DSDNS: KÉTSZÁLÚ DNS)

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E	Hepatitis G
Vírus	27nm ssRNS	42nm dsDNS	30-60nm ssRNS	36nm cirkuláris partikula	27-34nm ssRNS	50-100nm ssRNS
Család	Picornavírus	Hepadnavírus	Flavivírus	Satellita	Flavivírus	Flavivírus
Transzmisszió	feco-orális ritkán parenterális	perinatális, szexuális, transzfúzió	parenterális transzfúzió perinatális	mint a HBV	feco-orális transzfúzió	parenterális perinatális
Inkubáció	15-30 nap	60-180 nap	30-60 nap	koinfekció HBV-vel	15-60 nap	ismeretlen
Szérum markerek	anti-HAV	HBsAg, HBeAg HBcAg, anti-HBs Anti-HBe, anti-HBc DNS	anti-HCV RNS	anti-HDV RNS	anti-HEV RNS	RNS
Fulmináns hepatitis	ritka	< 1% (HDV koinfekció nélkül)	ismeretlen	2-20%	20% (terhesek)	valószínűleg nincs
Perzisztáló infekció	nincs	5-10%	85%	2-70%	nincs	gyakori
HCC rizikó	nincs	igen	igen	nincs	nincs	ismeretlen
Védőoltás	aktív, passzív	aktív, passzív	nincs	nincs	igen	nincs

Hepatitis A-fertőzés

A higiénés és környezeti tényezők fokozatos javulása ellenére a hepatitis A-fertőzés jelenleg is világszerte jelentős epidemiológiai tényező és kiemelt fontosságú az utazók fertőző betegségei között. Azokban az országokban (pl. USA, Izrael), ahol a hepatitis A elleni védőoltás bekerült a rutin immunizációs programba, az incidencia drámai csökkenése következett be, és a vizsgálatok a „nyáj típusú” védettség kialakulására is rávilágítottak (1). A hepatitis A-vírus (HAV) feco-orális úton terjed, a kórokozót a széklet közvetíti. Legtöbbször a fertőzött egyénnel történő direkt kontaktus útján szóródik. Gyermekekben jelentős zárt közösségekben a még nem szobatiszta kisdetek közötti terjedés, aminek a kockázatát növeli, hogy ebben az életkorban a fertőzés gyakran zajlik tünetmentes formában. Ismertek iskolából, illetve étkezdékből kiinduló járványok is. A HAV nozokomiális terjedése ritka. Az inkubációs periódus hossza 15-50 nap között változik, és a vírus RNS a hepatitis biokémiai és hisztológiai tüneteinek megjelenése előtt már egy héttel kimutatható a székletből a betegség kezdetét követő egy hónapig. Újszülöttekben és kisgyermekekben az ürítés hónapokig elhúzódhat (2). A betegség legjellemzőbb tünetei a gyengeség, anorexia, hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés és a sárgaság, amelyek a fertőzöttek kb. 30%-70%-ában lépnek fel. Extrahepatikus tünetek között szerepel a kiütés és az arthralgia. Az életkor növekedésével a tünetmentes fertőzöttek aránya csökken.

Típusos klinikai tünetek esetén a diagnózist az anti-HAV IgM megjelenése támasztja alá, amely a megjelenését követően 4-6 hónapig perzisztál. A HAV-fertőzés spontán gyógyul, kezelése tüneti. Icterus vagy szövődmény jelentkezése esetén kórházi kezelés szükséges. Hepatitis A-fertőzés során csak ritkán kell fulmináns lefolyásra számítani, előfordulása gyakoribb olyan egyéneknél, akiknek valamilyen súlyos alapbetegsége vagy társfertőzése van. A fertőzés genetikailag fogékony egyéneknél molekuláris mimikri útján autoimmun hepatitisz triggerelhet (3).

A HAV-fertőzés aktív immunizációval megelőzhető. A higiénés helyzet általános javulásával megnőtt a hepatitis A-fertőzés iránt fogékonyak száma. Míg korábban a lakosság jelentős részénél lezajlott a fertőzés már gyermekkorban tünetes, vagy tünetmentes formában, addig napjainkban a felnőttek jelentős része szeronegatív. Aktív immunizáció ajánlott mindazok számára, akik alapbetegségük (B vagy C vírus hepatitis, HIV) vagy életmódjuk (drogfüggők, homoszexuálisok), foglalkozásuk miatt veszélyeztetettek (szennyvízzel, széklettel való kontaktus), illetve endémiás területre utazóknak. Háromféle (AVAXIM, HAVRIX, VAQTA) inaktivált hepatitis A-vírust tartalmazó vakcina áll rendelkezésre hazánkban. A védettség kialakításához két védőoltásra van szükség, a két oltás között legkevesebb 6 hónap szünet tartása szükséges. Az alkalmazás módja intramuszkuláris. Hepatitis A és B elleni kombinált oltóanyag a TWINRIX, amelyből a védettség kialakításához 3 oltásra van szükség (0., 1. és 6. hónap). Indokolt esetben gyorsított oltási séma is alkalmazható (0., 7. és 21. nap), ebben az esetben az első oltás után egy évvel egy emlékeztető oltás beadása is szükséges. Megbetegedési veszély esetén aktív immunizációban kell részesíteni azokat az egyévesnél idősebb fogékony egyéneket az expozíciót követő 14 napon belül, akik HAV-fertőzésben szenvedő beteggel szoros kontaktusban voltak. Akik számára ez ellenjavallt, a lehető legkorábbi időn belül passzív immunizáció javasolt, 0,02 ml/kg humán gamma-globulin adásával. Krónikus májbetegeket és immunszupprimált személyeket posztexpozíciós profilaxisként egyidejűleg aktív és passzív immunizációban kell részesíteni.

Hepatitis B-fertőzés

A hepatitis B-vírus (HBV) által okozott fertőzés a világ egyik legelterjedtebb – sorrendben a 10. leggyakoribb – fertőző megbetegedése. Mintegy 400 millió krónikus HBV fertőzöttet tartanak nyilván, és évente 1 millió halálesetért felelős. Magyarországon a krónikus HBsAg hordozás tekintetében az alacsony prevalenciájú (0,5-1,0%)

területekhez tartozik. A HBV-t *Baruch Blumberg* Nobel-díjas amerikai orvos fedezte fel 1967-ben. Születésének állítunk emléket az Egészségügyi Világszervezet (WHO) kezdeményezésére – minden évben július 28-án – a hepatitis világnapján.

A HBV a beteg vagy vírushordozó személy nyálában, testváladékaiban és vérében egyaránt kimutatható. Gyermekekben legjelentősebb a perinatalis átvitel. Későbbi életkorban egyre gyakoribb a tetoválás, piercing-behelyezéssel, akupunktúrával, kábítószeresek körében a közös fecskendő használatával, valamint a szexuális úton való terjedés.

Az akut HBV-fertőzés 50-150 napos inkubációs periódust követően, többnyire tünetmentesen zajlik. Amennyiben tüneteket okoz, elsősorban anorexia, hányinger, izomfájdalom, fáradékonyság, hőemelkedés, hasi fájdalom és sárgaság jellemzik. Akut májelégtelenség az esetek kb. 1%-ában alakul ki.

Krónikus HBV fertőzésről akkor beszélünk, ha a HBsAg több mint, 6 hónapja perzisztál az egyén szérumában. Kialakulásának rizikója az akviráció időpontjában aktuális életkortól függ, így valószínűsége perinatalis infekció esetén 90%, 1-5 életév között 50%, 5 éves kor felett 6-10%, míg idősebbekben 5% körüli. Legtöbb krónikus HBV fertőzött gyermek tünetmentes. Ennek ellenére 15-25%-a progressziál cirrhosisba, vagy HCC-ba.

A HBV protektív immunitást indukáló antigénje a HBsAg. Az ellene irányuló immunválasz T-sejt dependens, és a védettséget a specifikus neutralizáló anti-HBs antitest jelenléte biztosítja. Szerológiai markerek segítenek elkülöníteni az akut és krónikus fertőzést, a hordozó magas vagy alacsony infektivitását, a természetes immunitást, a vakcinációra adott immunválaszt (2. táblázat).

A krónikus HBV-fertőzés kezelésének elsődleges célja a HBsAg-anti-HBs szerokonverzió elérése. Amennyiben ez nem valósul meg, a HBV replikáció csökkentése, vagy megszüntetése, HBeAg pozitív esetekben a HBeAg-anti-HBe szerokonverzió elérése és a hepatikus transzaminázok normalizálása a cél. Hosszú távon a májbetegség progressziójának megelőzése, a

cirrhosis és a HCC morbiditásának és mortalitásának csökkentése a cél. A beteget és a szülőt a kezelési mód előnyeiről és hátrányairól részletesen tájékoztatni kell, a terápiás döntésnél véleményüket, kérésüket is figyelembe kell venni.

Az interferon (IFN) kezelés célja a HBV-re adott innate immunválasz fokozása, a lymphocyta proliferáció és NK-sejt aktivitás növelése. Hatékonysága 20-40% körüli, a horizontális transzmisszió és emelkedett transzaminázok növelik a hatékonyságot. Gyermekekben általában jobb a tolerancia, mint felnőttekben. Adagja 6 MU/m² szubkután, hetente háromszor, 6 hónapig. A kezelés szempontjából kontra-indikációt jelent a dekompenzált májbetegség, a cytopenia, a súlyos szív- és vesebetegség és az autoimmun betegség. Prednison előkezelés hatása nem bizonyított, egyes megfigyelések szerint növelheti a spontán remissziót. A pegilált IFN (PEG-IFN) hosszabb felezési idővel, jobb farmakokinetikai profillal és hatékonyabb virológiai válasszal kecsegtet, de jelenleg a használata gyermekkorban még nem engedélyezett. A javasolt adagolás 3 éves kortól hetente egyszer 1,5 µg/kg.

A lamivudin egy hatékony pirimidin nukleozid analóg szer, amely meggátolja a HBV replikációját a hepatocytákban. Hatásmechanizmusa azon alapul, hogy korai lán-

2. TÁBLAZAT: A HBV FERTŐZÉS ÉS A HBV SZEROLÓGIA JELLEMZŐI

	Anti-HBc IgG	Anti-HBc IgM	HBsAg	Anti-HBs	HBeAg	Anti-HBe
Akut fertőzés	+	+	+	-	+/-	+/-
Krónikus fertőzés, magas infektivitás	+	-	+	-	+	-
Krónikus fertőzés, alacsony infektivitás	+	-	+	-	-	+
Gyógyulás	+	-	-	+	-	+/-
Vakcinációs immunitás	-	-	-	+	-	-

terminációt okoz és gátolja a reverz transzkriptázt. Adagolása 3 mg/kg/nap, a virológiai és biokémiai válasz kialakulásához legalább féléves kezelés szükséges. Egy 288 gyermeket magába foglaló tanulmány 52 hetes kezelés során lamivudin adása mellett szignifikánsan magasabb arányban eredményezett virológiai választ placebóval szemben (4). A hosszabb kezelés hatékonyabb, de ennek hátránya, hogy viszonylag nagy arányban fordul elő rezisztencia, különösen, ha monoterápiában alkalmazzák. A nukleozid kezelés alatt jelentkező GPT-emelkedés esetén HBV DNS-vizsgálat végzése javasolt. Viraemia újbóli megjelenése vagy a titer emelkedése és/vagy jelentős GPT-emelkedés gyógyszer rezisztens mutációra utal, ilyenkor gyógyszerváltás indokolt.

Lamivudin rezisztenciában egyéb nukleozid analógok kerültek kipróbálásra. Amerikában 2002-ben engedélyezték az orális adefovir alkalmazását. Hatékonyan gátolja a HBV replikációt a DNS polimerázhoz való kötődéssel, fokozza az NK-sejt aktivitást, és egy további előnye, hogy az endogén IFN hatását potenciózza. Nem létezik a szerrel szemben rezisztens mutációt hordozó vírustörzsek.

A telbivudin 2-18 éves kor között hatékony, de gyakran van rezisztencia ellene. Az entecavir az egyik leghatásosabb nukleozid analóg, ritka a rezisztencia ellen. Felnőttekben az európai szakmai protokoll elsőként választandó nukleozid analógnak ajánlja. Hatásossága és biztonságossága dekompenzált májcirrhosisban is igazolt.

A HBV-fertőzés és a vírusátvitel hatékony kontrollját a vakcináció jelenti. Az aktív immunizálás gondolata *Csapó* (1963) nevéhez fűződik, és a modern immunizálás első lépéseit is ennek az elképzelésnek köszönhetjük. Az első generációs inaktív, plazma derivált vakcinát 1982-ben vezették be, míg a második generációs rekombináns DNS vakcina általános használatra 1986-tól érhető el. A WHO 1991-ben tett javaslatot a föld lakosságának átfogó immunizálására. Magyarországon a serdülők védőoltása 1999-től kötelező.

Számos tanulmány igazolta a rekombináns DNS vakcina nagyfokú hatékonyságát, immunogenitását és biztonságát. Szabályosan végzett vakcináció után a

protektív szintet $\geq 10\text{IU/l}$ anti-HBs ellenanyag-koncentráció jelenti.

Az egészséges, immunkompetens immunizáltak 4-10%-a azonban képtelen megfelelő mennyiségű protektív ellenanyag képzésére, ennek oka máig ismeretlen. Az életkor, az elhízás, a dohányzás, az alkohol és droghasználat, a fertőzések, az immunszupprimált állapot és a vakcináció módja, valamint genetikai tényezők egyaránt befolyásolják. A protein antigénekre adott ellenanyagválasz az MHC-II génekhez kötött és a HBV vakcinára adott immunválaszt a HLA-DR és DQ molekulák által prezentált immunogén peptidok határozzák meg. Irodalmi adatok szerint a coeliakia és a HBV nonresponder állapot egymással szoros kapcsolatban vannak. A HBV ellenes kezelés előtt vagy alatt fogékony személyek számára hepatitis A ellen vakcináció javasolt.

Hepatitis C-fertőzés

A hepatitis C-vírus (HCV) által okozott több mint 180 millió fertőzött jelentős egészségügyi terhet jelent világszerte. A felnőttek 85%-ában válik a fertőzés krónikussá, gyermekekben az arány 60-75%.

A gyermekkori HCV-fertőzés a transzmisszió módjában, a vírus clearance arányában, a fibrózis progressziójában és a krónikus fertőzés időtartamában is különbözik a felnőttkori formától. Az átvitelben a perinatalis út mellett a fertőzött vérkészítmények és a transzplantált szervek a legjelentősebbek. A progresszió lassú, ezért gyermekkorban ritka a cirrhosis és a HCC kialakulása. Általában a fertőzés után 20-30 évvel a betegek felében progresszív májbetegség, 20%-ában cirrhosis alakul ki. A diagnózis megállapítása a felnőttekével azonos módon történik, ami a pozitív anti-HCV ellenanyag jelenlétén, a HCV-RNS detektálhatóságán és a májkárosodás kimutatásán alapul. Magas anyai HCV titer és HIV-pozitivitás növelik a transzmisszió arányát, ami az anyai infektivitástól függően 2-12% között változik. Anti-HCV-pozitív anyák gyermekeinél az anti-HCV-vizsgálat 18 hónapos korban vagy később végzendő. Újszülöttkorban a

passzív ellenanyag transzfer miatt magas a fals pozitívitás aránya. Amennyiben a korai diagnózisnak jelentősége van, a HCV-RNS vizsgálatot 1-2 hónapos korban fontolóra lehet venni. Az ellenanyag pozitív gyermekek 75-80%-a HCV RNS-pozitív. Az akut HCV-fertőzés ritka gyermekkorban, és a legtöbb krónikusan fertőzött gyermek tünetmentes. A betegség általában nem befolyásolja a növekedés ütemét. Mivel gyermekkorban gyakoribb a spontán HCV clearance, lassú a progresszió és enyhe a betegség, a kezelés elhalasztása egy elfogadható választás lehet. Jelenleg sincs egyértelmű konszenzus a HCV fertőzött gyermekek optimális kezelésére, de általában elfogadott, hogy a PEG-IFN és ribavirin kettős kezelés hatékonyabb a standard IFN monoterápiánál (5). Három éves kor felett indokolt esetben gyermekgyógyász és hepatológus együttes javaslata alapján 48 hetes kettős PEG-IFN (1,0 µg/kg) és ribavirin (15 mg/kg) kezelés javasolható az alkalmazási előírás szerint. Anti-HCV kezelés mellett létfontosságú a lehetséges mellékhatások monitorozása, amelynek ki kell terjednie a növekedési paraméterek, a csontvelőszuppresszió, a hypothyreosis, a neuropszichiátriai problémák, a neuropathia és a retinopathia előfordulására egyaránt (6).

Az antivirális kezelésre adott virológiai válasz genotípus függő. A 19-es kromoszómán lévő IL28β receptor genetikai polimorfizmus alapján megjósolható a PEG-IFN és ribavirin kezelésre adott vírus clearance (7). 18 éves kor alatt a nehezen gyógyítható HCV 1 genotípus esetén új átöröslést jelentő proteázgátló antivirális szerek alkalmazása elegendő tapasztalat hiányában egyelőre még nem megengedett. A vírus genetikai változatosságának köszönhetően képes kikerülni az immunrendszer felügyeletét, emiatt nem sikerült eddig hatékony vakcinát kidolgozni ellene.

Hepatitis D-fertőzés

A hepatitis D – vagy más néven Delta – vírus (HDV) csak HBV jelenlétében szaporodik, így csak HBV-vel együtt okoz betegsége-

get. Véréram útján terjed a vírus, a fejlett országokban a kábítószer-élvezők, a vérzenységben szenvedők, és a vércserén átesettek között fordul elő elsősorban. A HDV koinfekció súlyosbítja a HBV lefolyását. A diagnosztika az anti-HDV ellenanyag kimutatásán alapul, amit minden HBsAg pozitív egyénnél legalább egy alkalommal ajánlott elvégezni. Az ellenanyag az aktív fertőzést követően hosszú ideig perzisztál. Aktív hepatitis esetén anti-HDV IgM és HDV RNS-meghatározás elvégzése ajánlott. Mivel a HDV okozta betegség a HBsAg jelenlétéhez kötött, a kezelés és a profilaxis megegyezik a hepatitis B-jével. A krónikus gyulladás IFN és PEG-IFN kezelésre csak részlegesen reagál, a hosszú távú kimennelt azonban kedvezően befolyásolja.

Hepatitis E-fertőzés

A hepatitis E-vírus (HEV) a trópusi országokban endémiás, de az utóbbi években a fejlett országokban is nő az előfordulása. Általában feco-orális úton, vagy a fertőzött állatok révén terjed, transzfúziós átvitel is lehetséges. Immunkompetens egyéneknél általában enyhe, öngyógyító fertőzést okoz. Terhes nőkben és krónikus májbetegség talaján fulmináns hepatitis kialakulására lehet számítani. A HEV-specifikus ellenanyag-vizsgálat szenzitivitása alacsony, a diagnózist a HEV RNA kimutatására kell alapozni. Krónikus fertőzés esetén IFN és ribavirin kezelés jön szóba, jó hatású lehet az alkalmazott immunszuppresszív kezelés csökkentése. Rekombináns HEV vakcinával III. fázisú klinikai vizsgálat történt, amit követően Kínában 2012-ben engedélyezték az oltás alkalmazását.

Hepatitis G-fertőzés

A hepatitis G-vírust (HGV) 1995-ban fedezték fel. Különböző májbetegségekben és egészséges véradókban is megtalálták, klinikai jelentősége azonban még nem tisztázott. Gyakran társul HBV és HCV fertőzéshez, ennek klinikai képét, kórlefolyását azonban nem befolyásolja. Elsősorban parenterális úton terjed, de szexuális és

perinatalis átvitel is ismert. A HGV burokfehérjéi ellen neutralizáló ellenanyagok termelődnek. A fertőzés valószínűleg tünetmentesen zajlik, és a vírus akár évekig is perzisztálhat. Egyes megfigyelések szerint a HGV koinfekció kedvezően befolyásolja az AIDS kimenetelét.

A kézirat elkészítését támogatta a TÁMOP-4.2.2. A-11/1/KONV-2012-0045 sz. pályázat. A projekt címe: „Vaszkuláris és kardiális kutatóhálózat: Az ér- és a kardiovaszkuláris betegségek patomechanizmusai, diagnosztikai, farmakológiai befolyásolhatóságuk az alap kutatás szintjén”.

Irodalom

1. Dagan R, Leventhal A, Anis E, et al. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2005; 294: 202–210.
2. Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV, et al. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J Infect Dis* 1991; 164: 476–482.
3. Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* 2004; 3: 61–69.
4. Jonas M, Kelly D, Mizerski J. Clinical trial of Lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1706–1713.
5. Hu J, Doucette K, Hartling L, et al. Treatment of Hepatitis C in Children: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2010; 5: e11542.
6. Mack CL1, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 838–855.
7. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399–401.
8. Kliegman RM, Marcandante KJ, Jenson HB, et al. *Essentials of Pediatrics*. 5th ed. Elsevier Saunders; Philadelphia: 2006. 519.