

# PREDICȚIA RISCULUI DE COMPLICAȚII ȘI DECES LA COPIII CU INFECȚIE HEPATITICĂ CRONICĂ ȘI MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE

*Prediction risk of complications and death in children with chronic hepatitis infection and extrahepatic manifestations*

Asist. Univ. Dr. Alice Nicoleta Azoicăi<sup>1,2</sup>, Prof. Dr. Evelina Moraru<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Iași

## REZUMAT

**Introducere.** Evoluția cirogenă în hepatita cronică este în relație cu etiologia, comorbiditățile, tipul de virus și asocierea bolilor metabolice. Markerii de fibroză biologici și aspectele clinice trebuie permanent monitorizate.

**Material și metode.** Într-un studiu restrospectiv, am urmărit 40 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică, în Clinica II Pediatrie din cadrul Spitalului Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“ din Iași, între anii 2004-2014, din totalul de 239 de cazuri cu infecție cronică hepatică înregistrate.

**Rezultate.** Analiza evoluției pacienților în funcție de manifestările extrahepatice nu relevă diferențe semnificativ statistice, deși lipsa seroconversiei este mai frecventă la cei cu manifestări extrahepatice (31,42% față de 22,18%). Riscul apariției cirozei hepatice este de 3,03 ori mai mare la pacienții de sex masculin, conform datelor furnizate de alți autori. Vârsta medie a fost de 12,88 ani, majoritatea copiilor fiind diagnosticați cu ciroză hepatică după vârsta de 10 ani. Etiologia preponderentă care predispune la evoluție cirogenă a fost hepatita cu VHB, spre deosebire de hepatita de tip metabolic, care are o evoluție mai blândă.

**Concluzii.** Complicații decelate au inclus, pe primul loc ca și gravitate, hipertensiunea portală, apoi ascita, pruritul, encefalopatia hepatică. Din punct de vedere al frecvenței, pruritul a avut ponderea cea mai mare, urmat de encefalopatia hepatică. Ca evoluție sub tratament, majoritatea pacienților au beneficiat de o terapie adecvată, pe parcursul urmăririi înregistrându-se un deces și relativ puține cazuri de ciroză decompensată.

**Cuvinte cheie:** ciroză hepatică, hepatită cronică, infecție, copil

## ABSTRACT

**Background.** Cirrhogenic chronic evolution of these patients is related to the etiology, co-morbidities, the type of virus, the addition of metabolic diseases. Fibrosis markers of biological and clinical aspects must be permanently monitored.

**Materials and method.** In a retrospective study we followed 40 patients diagnosed with cirrhosis, in the II<sup>nd</sup> Pediatric Clinic of the „Sf. Maria“ Emergency Hospital for Children in Iasi, between 2004-2014, out of 239 cases chronically infected recorded in this period of time.

**Results.** The analysis of patients with extrahepatic manifestations showed no statistically significant differences, although the lack of seroconversion is more frequent in patients with extrahepatic manifestations versus those without (31.42% vs. 22.18%). The prospective study conducted in the pediatric population that was followed demonstrated that the risk of liver cirrhosis is by 3.03 times higher in male patients. The average age was 12.88 years, most children were diagnosed with liver cirrhosis after 10 years of age. The etiology predominant predisposing to development was HBV hepatitis, unlike hepatitis metabolic type, which has a milder trend.

**Conclusion.** Complications detected included portal hypertension, ascites, pruritus, hepatic encephalopathy. In terms of frequency, itching had the largest share, followed by hepatic encephalopathy.

**Keywords:** cirrhosis, chronic hepatitis, infection, child

Hepatitele cronice reprezintă o cauză frecventă de complicații, cum ar fi ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular, chiar și în cazul infecției dobân-

dite la copil. Dincolo de afectarea parenchimului hepatic, infecția virală poate fi asociată și cu un spectru larg de manifestări extrahepatice, a căror

Autor corespondent:

Asist. Univ. Dr. Alice Nicoleta Azoicăi, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Str. Universității nr. 16, Iași, jud. Iași

cauză este reprezentată în special de formarea și depozitarea unor complexe imune circulante în țesuturi și organe. La copii, aceste manifestări extrahepatice au un caracter polimorf, sunt uneori invalidante și pot semna prognosticul pacientului pe termen lung, astfel încât trebuie diagnosticate și tratate precoce. În multe dintre aceste cazuri, cauza a fost existența autoimunității serice și/sau prezența unor manifestări extrahepatice cu patogenie imună.

Evoluția cirogenă în hepatita cronică este în relație cu etiologia, comorbiditățile, tipul de virus, asocierea bolilor metabolice. Markerii de fibroză biologici și aspectele clinice au fost permanent monitorizate. Într-un studiu retrospectiv, am urmărit 40 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică, în Clinica II Pediatrie din cadrul Spitalului Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria” din Iași, între anii 2004-2014, din totalul de 239 de cazuri cu infecție cronică hepatitică înregistrate.

Ca și distribuție pe sexe: 27 masculin, 13 feminin, cu o vârstă medie de 10 ani, majoritatea fiind diagnosticați cu ciroză hepatică după această vârstă.

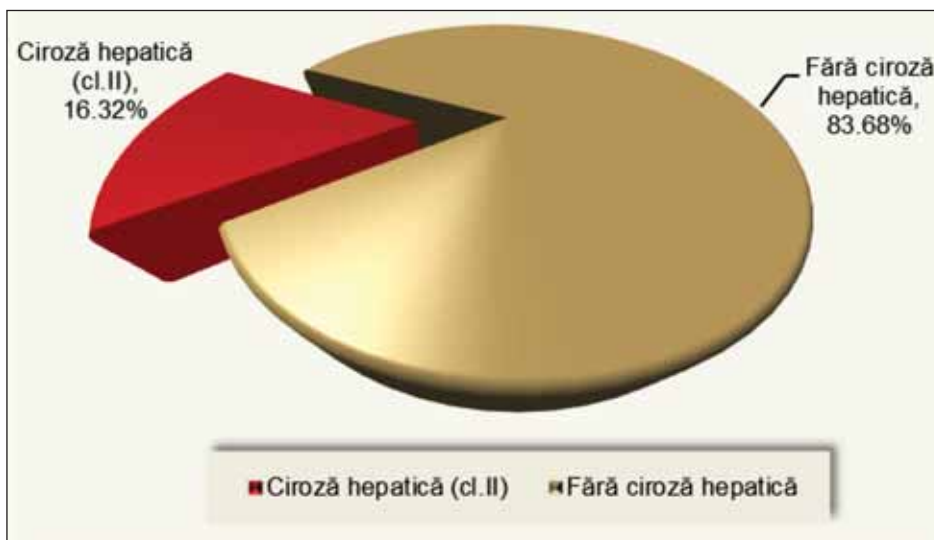
**TABELUL 1.** Complicații – ciroza hepatică în hepatita cronică

	Nr. cazuri	%
Ciroză hepatică (cl. II)	40	16,74%
Fără ciroză hepatică	199	83,26%
<b>Total</b>	<b>239</b>	

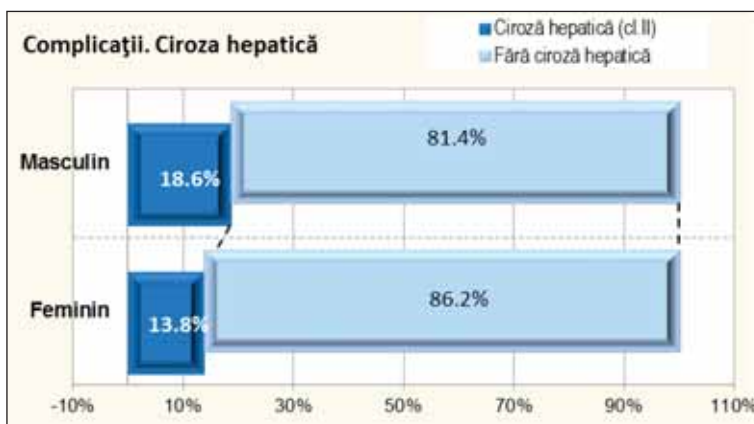
**TABELUL 2.** Asocierea cirozei hepatice vs. sexul pacienților

	Cu ciroză hepatică		Fără ciroză hepatică	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Masculin	27	18,62%	81	81,38%
Feminin	13	13,83%	118	86,17%
<b>Total</b>	<b>40</b>		<b>199</b>	

Studiul a evidențiat o pondere ridicată a complicațiilor la pacienții de sex masculin, astfel la această grupă de pacienți s-a identificat 18,6% cazuri cu ciroză hepatică. Rezultatele au demonstrat prezența unei asocieri semnificative a cirozei hepatice cu sexul pacienților ( $\chi^2 = 8,6$ ,  $p = 0,0019$ ).



**FIGURA 1.** Complicații – ciroza hepatică în hepatita cronică



**FIGURA 2.** Asocierea cirozei hepatice vs. sexul pacienților

**TABELUL 3.** Parametrii estimați în testarea asocierii cirozei hepatice vs. sexul pacienților

	Chi-pătrat $\chi^2$	p 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat – $\chi^2$	9,66	0,0018879
Yates	8,60	0,0019299
Coefficient de corelație (Spearman Rank R)	0,7344	0,0033545

Analiza corelațională demonstrează prezența unei corelații semnificative între ciroza hepatică și sexul masculin al pacienților ( $r = 0,73$ ,  $p = 0,0033$ , 95% CI). Riscul apariției cirozei hepatice este de 3,03 ori mai mare la pacienții de sex masculin ( $RR = 3,03$ ).

**TABELUL 4.** Estimarea parametrilor de șansă și risc în apariția cirozei hepatice vs. sexul pacienților

	Valoare estimată	95% Interval de confidență	
		Minim	Maxim
<b>PARAMETRII de șansă</b>			
Raport de șansă (OR)	3,03	1,40	6,62
<b>PARAMETRII: de risc</b>			
Raport de risc (RR)	2,52	1,37	4,64

Vârsta medie a fost de 12,88 ani, majoritatea copiilor fiind diagnosticați cu ciroză hepatică după vârsta de 10 ani (cei cu diagnostic înainte de 10 ani

s-au datorat patologiilor asociate sau nu infecției cronice virale B sau, mult mai rar, prin virus C).

**TABELUL 6.** Testul pentru compararea valorilor medii ale vârstei vs. ciroză hepatică

Vârsta vs. ciroză	F (95% interval de confidență)	p
Testul ANOVA	9,77	0,005733

Frecvența cazurilor în funcție de etiologie a fost următoarea:

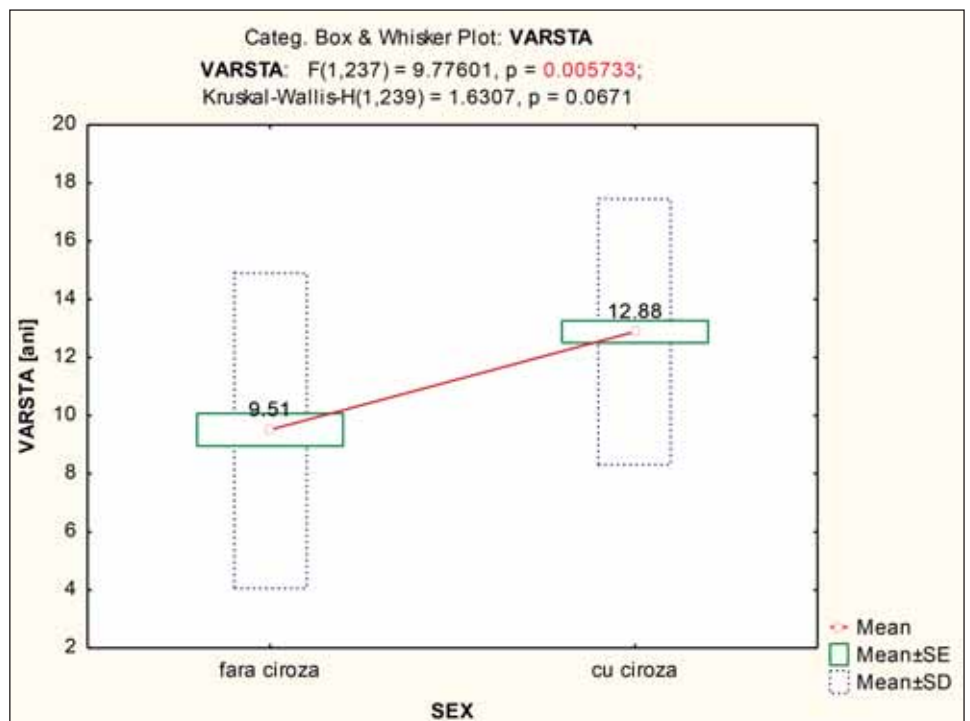
- Post-virală HVB – 17 cazuri
- Post-virală B+D – 12 cazuri
- Post-virală HVC – 8 cazuri
- Metabolică (b. Wilson) – 3 cazuri

**TABELUL 7.** Ciroza hepatică în hepatita cronică în funcție de etiologie

	Nr. cazuri	%
Hepatita cu virus B (166 de cazuri)	17	10,24%
Hepatita cu virus B și D (14 cazuri)	12	85,71%
Hepatita cu virus C (36 cazuri)	8	22,22%
Hepatita metabolică (B. Wilson) (4 cazuri)	3	75,00%
<b>Total</b>	<b>40</b>	

**TABELUL 5.** Indicatorii statistici ai vârstei vs. ciroză hepatică

Ciroză hepatică	Media Vârsta	Media		Dev. std	Er. std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
Prezentă	12,88	11,10	14,87	5,56	0,57	1,00	18,00	7,00	13,00	16,00
Absentă	9,51	7,31	10,46	4,83	0,40	1,00	23,00	11,00	14,00	16,00



**FIGURA 3.** Vârsta medie a cazurilor în funcție sexul pacienților vs. ciroză hepatică

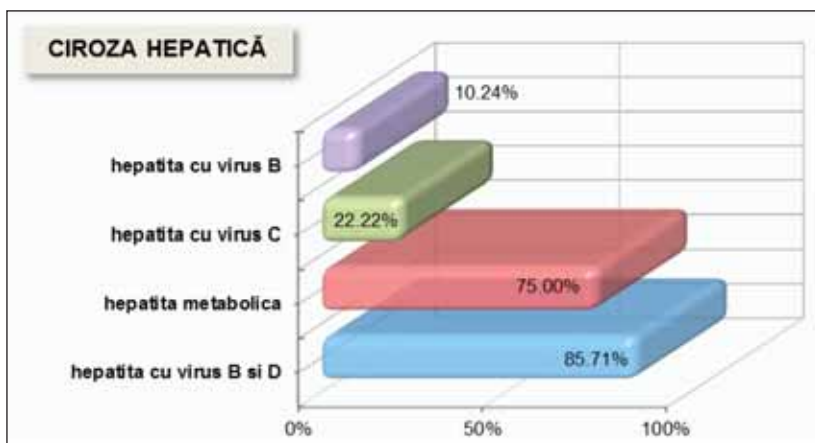


FIGURA 4. Ciroza hepatică în hepatita cronică în funcție de etiologie

Studiul corelațional dintre etiologia hepatitei cronice și ciroza hepatică a demonstrat o corelație semnificativă între hepatita metabolică (75%) și cea virală cu virus B+D (85,71%) și prezența complicațiilor prin ciroză hepatică.

TABELUL 8. Parametrii estimați în testarea asocierii cirozei hepatice vs etiologie

	Chi-pătrat c <sup>2</sup>	p 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat – c <sup>2</sup>	42,006	0,000
Yates	40,893	0,000
Coefficient de corelație (Spearman Rank R)	0,5114	0,00637

Comorbiditățile decelate la acești pacienți au fost: malnutriție (17 cazuri), anemie carențială (22 de cazuri), spasmofilie (19 cazuri), manifestări cutanate (10 cazuri).

TABELUL 9. Comorbidități în hepatita cronică

COMORBIDITĂȚI	Nr. cazuri	%
Distrofie și malnutriție	17	7,11%
Anemie carențială	22	9,21%
Spasmofilie	19	7,95%
Manifestări cutanate	10	4,18%
<b>Total</b>	<b>239</b>	

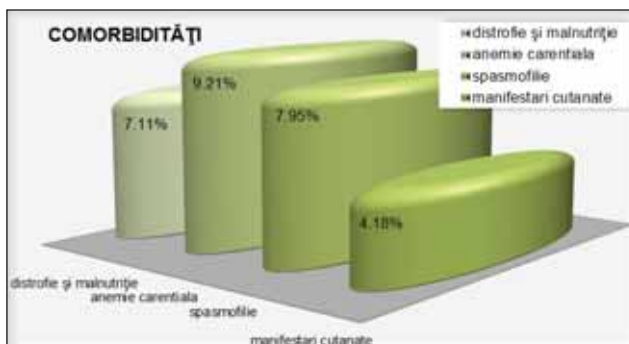


FIGURA 5. Comorbidități în hepatita cronică

Complicații decelate: hipertensiune portală – 9 cazuri, ascită – 3 cazuri, prurit – 18 cazuri, encefalopatie hepatică – 14 cazuri.

TABELUL 10. Complicații în hepatita cronică

Alte complicații	Nr. cazuri	%
Hipertensiune portală	9	3,77%
Ascită	3	1,26%
Prurit	18	7,53%
Encefalopatie hepatică	14	5,86%
<b>Total</b>	<b>239</b>	

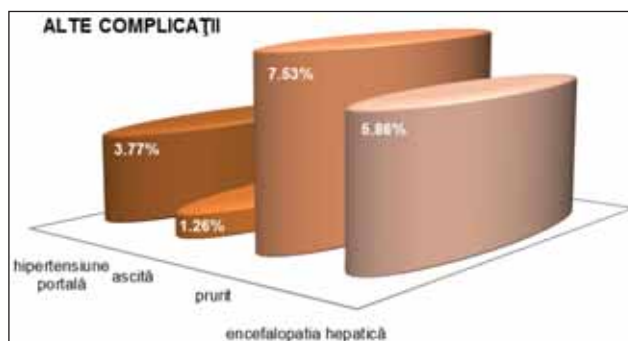


FIGURA 6. Complicații în hepatita cronică

În evoluție s-au înregistrat 1 caz cu deces, 6 cazuri cu ciroză hepatică decompensată, iar restul au prezentat o evoluție favorabilă sub tratament.

TABELUL 11. Repartiția cazurilor în funcție de evoluția sub tratament

EVOLUȚIE	Nr. cazuri	%
Decese	1	0,42%
Ciroză hepatică decompensată	6	2,51%
Evoluție favorabilă	232	97,07%
<b>Total</b>	<b>239</b>	

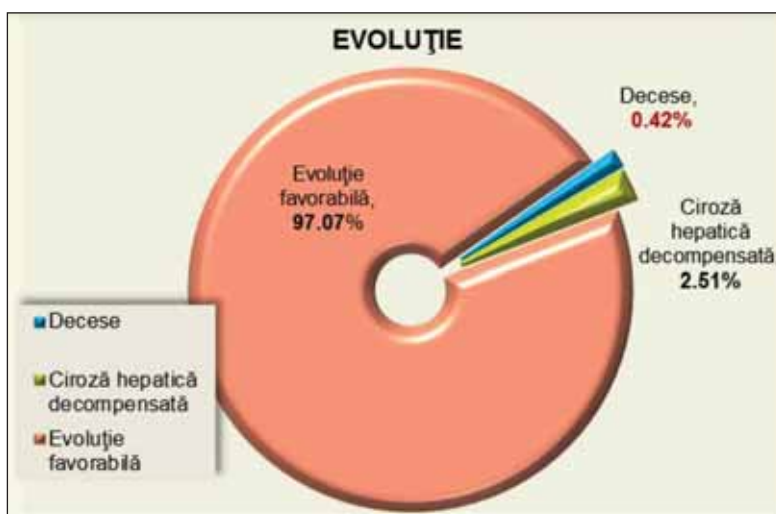


FIGURA 7. Repartiția cazurilor în funcție de evoluția sub tratament

În concluzie, analiza evoluției pacienților în funcție de manifestările extrahepatice nu relevă diferențe semnificativ statistice, deși lipsa seroconversiei este mai frecventă la cei cu manifestări extrahepatice (31,42% față de 22,18%). Aceste date sunt sprijinite de studiile deja existente în literatură.

Studiul prospectiv derulat în populația pediatrică urmărită a demonstrat faptul că riscul apariției cirozei hepatice este de 3,03 ori mai mare la pacienții de sex masculin, conform datelor furnizate de alți autori.

Vârsta medie a fost de 12,88 ani, majoritatea copiilor fiind diagnosticați cu ciroză hepatică după vârsta de 10 ani (cei cu diagnostic înainte de 10 ani s-au datorat patologiei malformative asociate sau nu infecției cronice virale B sau C).

Etiologia preponderentă care predispozează la evoluție cirogenă a fost hepatita cu VHB, spre deosebire de hepatita de tip metabolic, care are o evoluție mai

blândă. Comorbiditățile decelate la acești pacienți au fost: distrofie și malnutriție, anemie carențială, spasmofilie, pe ultimul loc ca și frecvență fiind manifestările cutanate.

Complicațiile decelate au inclus, pe primul loc ca și gravitate, hipertensiunea portală, apoi ascita, pruritul și encefalopatia hepatică. Din punct de vedere al frecvenței, pruritul a avut ponderea cea mai mare, urmat de encefalopatia hepatică.

Ca și evoluție sub tratament, majoritatea pacienților au beneficiat de o terapie adecvată, pe parcursul urmăririi înregistrându-se un deces și relativ puține cazuri de ciroză decompensată, contrar studiilor raportate în literatură. Această evoluție favorabilă se poate datora, după cum am amintit anterior, unui tratament corect, dar și unor erori date de perioada relativ scurtă de urmărire. Așadar, rămâne de urmărit în timp evoluția spre complicații și deces a pacienților studiați.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Gumber S.C., Chopra S.** – Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123:615-620
2. **Baig S.** – The Extrahepatic Manifestations of Hepatitis B Virus, *J Coll Physicians Surg Pak*, 2008, 18(7):451-457
3. **Moraru E.** – Hepatita cronică la copil, Iași, Ed. Polirom, 1999:38-42
4. **Jara P. et al.** – Chronic Hepatitis C Virus Infection in Childhood: Clinical Patterns and Evolution in 224 White Children, *Clin Infect Dis*. 2003; 36(3):275-280
5. **Fonkalsrud E., Myers N.A., Robinson M.J.** – Management of Extrahepatic Portal Hypertension in Children, *Ann Surg*. 1974 Oct; 180(4):487-491