

REVIUL LITERATURII

© Ina Palii^{1,2}, Eva Gudumac^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}, Tatiana Raba², Angela Ciuntu^{1,2},
Lucia Pîrțu^{1,2}, Iulia Rodoman^{1,2}, Adrian Chiriac¹, Ilona Cucu³, Dina Bujor^{1,2}.

**INA PALII^{1,2}, EVA GUDUMAC^{1,2}, NINEL REVENCO^{1,2}, TATIANA RABA², ANGELA CIUNTU^{1,2},
LUCIA PÎRȚU^{1,2}, IULIA RODOMAN^{1,2}, ADRIAN CHIRIAC¹, ILONA CUCU³, DINA BUJOR^{1,2},**

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

³IMSP Spitalul Clinic Republican “Timofei Moșneaga”, secția Malformații cardiace congenitale

SUMMARY

CARDIAC AND RENAL IMPAIRMENT IN OCCULT VIRAL HEPATITIS B, SEROPOSITIVE FORM. DIAGNOSTIC CONFUSION. CASE PRESENTATION AND LITERATURE REVIEW

Key words: nephritic syndrome, hypertension, viral hepatitis B.

Hepatitis B virus infection is a major public health problem worldwide, affecting about 400 million people around the world [1,7,9,18]. About 20% of patients with HBV infection have a wide range of extrahepatic damages that include systemic, renal, cardiovascular, cutaneous, cerebral, hematological, immunological abnormalities, etc [2,9,12,13,14,19,20]. The authors review data from the literature and present the clinical case of a 1-year-old patient diagnosed with renoparenchymal malignant hypertension possibly induced by reactivated occult viral hepatitis B, with high viremia and extrahepatic impairment (cardiovascular, renal and brain). The patient is hospitalized with clinical manifestations of toxic and infectious syndrome, intestinal transit disorders, abdominal colic, blood pressure values up to 200/120 mmHg, nephritic syndrome, iron deficiency anemia gr. II. The selective aortography excluded the renovascular cause of hypertension. MRI reveals suspicious imaging signs for inflammatory changes in the bilateral renal parenchyma, more pronounced on the right and diffuse abdominal lymphadenopathy. The laboratory examination shows marked hepatocytolysis syndrome and high viremia expressed by quantitative HBV DNA with extremely high values. In evolution, against the background of antihypertensive, nephro- and hepatoprotective treatment, the BP values and renal function are normalized, the hepatocytolysis syndrome and HBV viremia persist. The multidisciplinary approach allowed the identification of the possible cause of hypertension and inflammatory changes in the bilateral renal parenchyma, permise for starting antiviral therapy.

REZUMAT

AFECTAREA CARDIACĂ ȘI RENALĂ ÎN HEPATITA VIRALĂ B OCULTĂ, FORMA SEROPOZITIVĂ. CONFUZIE DIAGNOSTICĂ. PREZENTARE DE CAZ ȘI REVISTA LITERATURII

Cuvinte-cheie: sindrom nefritic, hipertensiune arterială, hepatită virală B.

Infecția cu virusul hepatitic B reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, afectând circa 400 milioane locuitori de pe întreg mapamondul [1,7,9,18]. Aproximativ 20% din pacienții cu infecția VHB prezintă un spectru larg de leziuni extrahepatice care include patologia sistemică, renală, cardiovasculară, cutanată, neurologică, hematologică, anomalii imunologice etc. [2,9,12,13,14,19,20]. Autorii efectuează o trecere în revistă a datelor din literatura de specialitate și prezintă cazul clinic al unei paciente în vârstă de 1 an diagnosticată cu hipertensiune arterială malignă renoparenchimatoasă posibil indusă de hepatită virală B ocultă reactivată, cu viremie înaltă și afectarea extrahepatică (cardiovasculară, renală și cerebrală). Pacienta a fost internată pentru manifestări clinice ale sindromului toxic și infecțios, dereglări de tranzit intestinal, colici abdominale, valori tensionale de până la 200/120 mmHg, sindrom nefritic, anemie fierodeficitară gr. II. La aortografia selectivă a fost exclusă cauza renovasculară a HTA. RMN a relevat semne imagistice suspecte pentru schimbări inflamatorii la nivelul parenchimului renal bilateral, mai accentuat pe dreapta și limfadenopatie abdominală difuză. La examenul de laborator s-a atestat sindromul de hepatocitoliză pronunțată și viremie înaltă exprimată prin ADN VHB cantitativ cu valori extrem de mari. În evoluție, pe fundal de tratament antihipertensiv, nefro- și hepatoprotector s-au normalizat valorile TA și funcția renală, persistând sindromul de hepatocitoliză și viremie VHB. Abordarea multidisciplinară a permis identificarea cauzei posibile a HTA și depistarea schimbărilor inflamatorii la nivelul parenchimului renal bilateral, deciderea inițierii terapiei antivirale.

Introducere.

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, afectând circa 400 milioane de locuitori de pe întreg mapamondul, cu aproximativ 600.000 decese anual [1,7,9,18]. Actualmente, datorită perfectării tehnologiilor de diagnostic, elaborării și implementării unor noi programe eficiente de vaccinare, în multe țări s-a obținut o scădere semnificativă a incidenței cazurilor noi de infectare. Cu toate acestea, infecția cu VHB rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la nivel mondial [1,2,7,10,15]. Studiile recente din domeniu arată că una din 4 persoane cu statut de purtător cronic al VHB va dezvolta complicații severe pe parcursul vieții [1,2]. Conform datelor din literatura de specialitate, anual numărul de cazuri noi raportate în rândurile populației pediatrice este în continuă scădere, fapt cauzat, posibil, de evoluția latentă sau asimptomatică a bolii la această vârstă [1,2,18].

Mai multe studii recente au raportat că circa 20% din pacienții cu infecția VHB prezintă un spectru larg de manifestări extrahepatice cu impact negativ în durata și calitatea vieții bolnavilor. Printre acestea se enumeră patologia cutanată, renală (glomerulonefrită), cardiacă (miocardită), cerebrală (encefalopatie, neuropatie), maladii de sistem (poliartralgi, artrite polimiozită, vasculită), anemie aplastică [2,9,12,13,14,19,20]. Virusul are rezervoare extinse de replicare extrahepatice. Proteine și acizi nucleici ai VHB se depistează în mai multe țesuturi extrahepatice, inclusiv în ganglionii limfatici, splină, măduva osoasă, rinichi, colon, stomac, piele, glanda tiroidă, pancreas, testicule, ovare, creier, inimă, țesut pulmonar etc. Replicarea VHB a fost identificată în țesutul endotelial lezat la pacienții cu afectare extrahepatice, fapt care indică că acesta poate fi unul dintre țesuturile față de care VHB manifestă tropism în afectarea extrahepatice [7,9-13,21]. Afectarea renală reprezintă o importantă manifestare extrahepatice a infecției cu VHB, fiind raportată la circa 3-20% din pacienții cu infecție cronică HBV [2,10,12,13,15,17]. Există studii și dovezi științifice care demonstrează că VHB ar putea afecta și sistemul cardiovascular, fiind implicat în dezvoltarea miocarditei, cardiomiopatiei și a sindromului de insuficiență cardiacă, deși aceste mecanisme patofiziologice nu sunt complet elucidate. Wang și colab. au raportat niveluri mai ridicate ale NT-proBNP, care creșteau în paralel cu progresarea sindromului de insuficiență cardiacă la pacienții cu VHB/VHC și care nu prezentau simptomatologie de insuficiență hepatică [6,9].

Material și metode.

Prezentăm cazul clinic al pacientei X, cu vârsta de 1 an, internată în Clinica de Cardiologie a IMSP IM și C cu hipertensiune arterială malignă pentru evaluare clinico-paraclinică, inclusiv prin tehnici imagistice și de laborator pentru estimarea cauzei HTA și stabilirea unui management terapeutic adecvat.

Scopul.

Scoaterea în evidență a cauzei HTA la o pacientă cu hepatită virală B ocultă reactivată, cu afectare multiorganică: cardiacă, renală, cerebrală, elucidarea problemelor legate de acest diagnostic.

Rezultate.

Pacienta în vârstă de 1 an, a fost internată în Clinica de Cardiologie a IMSP IM și C, cu manifestări clinice specifice sindromului dispeptic și toxiinfecțios pronunțate, exprimate prin vome repetate, anorexie, hiporexie, fatigabilitate, somnolență accentuată, irascibilitate, dereglări de tranzit intestinal și colici abdominale. În antecedente, pe perioada ultimei luni, pacienta a fost diagnosticată cu Nefrită tubulo-interstițială de tip mixt, dar cu funcția renală păstrată, sindrom hipertensiv și miocardită acută manifestată prin afectarea funcției de pompă a miocardului ventriculului stâng (fracția de ejeție a VS prăbușită - 47%), dar fără dereglări de ritm. Datele anamnestice: copilul s-a născut de la a II-a sarcină, a II-a naștere. Sarcina, pe tot parcursul ei, a evoluat pe fundal de anemie fierodeficitară, mama fiind diagnosticată cu Ag HBs pozitiv cu 4 ani în urmă. Nașterea a avut loc la termenul de 36-37 s.g., per vias naturalis, fătul cu circulară de cordon în jurul gâtului, mâinii și piciorului pe dreapta. Greutatea la naștere - 3145 g, talia - 51 cm. Copilul a fost alimentat la sân până la vârsta de 1 an. Vaccinat la termenul prevăzut de calendarul național, inclusiv cu anti-VHB1 în primele 24 de ore, ulterior i-au fost administrate încă 3 doze, conform schemelor prevăzute. Prima sarcină la mamă a evoluat pe fundalul portajului de AgHBs diagnosticat ocazional, soldată cu nașterea unui copil la care recent, la vârsta de 4 ani, a fost confirmată primar hepatita virală B cronică, forma AgHBe pozitivă. Tatăl copilului se consideră sănătos. Episoade de hepatită acută la membrii familiei nu au fost constatate anterior.

La examenul clinic și paraclinic s-au depistat edeme suborbitale, paloare accentuată a tegumentelor și desen marmorat al extremităților, turgor cutanat diminuat, țesutul adipos slab dezvoltat, deficit ponderal gr. I, valori crescute ale TA în diapazonul 160-220/100-120 mm Hg, zgomotele cordului ritmice, tahicardice, ușor atenuate și suflu sistolic la baza cordului gr. II (VI), zgomotul II accentuat în focarul aortei. Ficatul +1,5 cm mai jos de marginea rebordului costal, de consistență elastică, suprafața netedă, marginea rotunjită.

Copilul a fost investigat conform standardului, care prevede: hemoleucograma, sumarul urinei, probele hepatice, testele de coagulare, bilirubinemia, determinarea parametrilor: fosfataza alcalină, proteina C-reactivă, amilaza, ureea, creatinina, ionograma, CK MB, LDH, metanefrine plasmatice și urinare, renina serică, aldosteronul seric și raportul aldosteron/renină, marcherii VHB și VHC, ECG și tehnici imagistice ca ultrasonografia cardiacă în regim Doppler, ecografia organelor abdominale și retroperitoneale, CT a abdomenului cu contrastare dinamică, aortografia selectivă (pulmonară), RMN abdominal.

În urma investigațiilor efectuate s-a estimat că pacienta prezenta anemie fierodeficitară gr. II, leucocitoză cu neutrofilie, trombocitoză, reactanții fazei acute sporțiți, hipoproteinemie, hipoalbuminemie, hipocalciemie, transaminazele ușor crescute; ureea, creatinina, lipidograma, bilirubina totală și fracțiile ei, fosfataza alcalină și amilaza – fără devieri de la valorile de referință. Marcherii injuriei miocardice la acel moment nu indicau modificări patologice. În urină – leucociturie, cilindruerie, eritrociturie, proteinurie, hipocalciurie, hiponatriurie. La examinarea fundului de ochi, s-a constatat îngustarea segmentară minimă a arterelor și arteriolelor, caracteristică stadiului I al retinopatiei hipertensive. Examenul ecocardiografic a decelat semne concludente de remodelare cardiacă pe un cord idemn – cavitatea VS ușor dilatată, hipokinezia și hipertrofia ușoară a SIV, funcția de pompă a miocardului VS scăzută (FE a VS – 47%). Ecografia organelor abdominale și retroperitoneale a evidențiat parenchimul renal cu ecogenitate nesemnificativ crescută, sistemul colector nedilatată și indurația pereților. Ținând cont de recomandările Ghidurilor internaționale cu privire la managementul și screeningul HTA la copii și adolescenți, au fost examinate cauzele posibile ale HTA secundare depistată la pacientă. Astfel, în cadrul examinărilor paraclinice a fost apreciată concentrația metanefrinelor urinare și plasmatiche fracționate care s-au dovedit a fi în limite normale. Reieșind din mecanismele etiopatogenetice ale HTA, s-au apreciat și valorile reninei plasmatiche directe și indicele aldosteronului seric, componente ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, acestea fiind considerabil sporite, înregistrând valorile >5000 μUI/mL și respectiv 128 ng/dL. Indicele raportului aldosteron/renină constituia 0,025, fiind sugestiv pentru ischemie renală cu hiperaldosteronism secundar. Având în vedere cauzele hiperaldosteronismului secundar, pentru excluderea certă a cauzei renovasculare de HTA malignă, precum și a coarctației de aortă, s-a recurs la examinarea prin AngioCT cardiac și abdominal. Datele tomografiei computerizate au evidențiat hipoplazia severă a arterei hepatice comune, stenoza moderată difuză a aortei abdominale la nivel renal și infrarenal, stenoza moderată difuză a arterelor renale bilateral, mai pronunțat pe dreapta, modificări atrofile renale bilaterale, calcifierea parietală difuză a vezicii biliare. În scopul precizării diagnosticului, copilul a fost examinat prin **aortografie selectivă**. S-a constatat că aorta este permeabilă pe tot parcursul său, iar stenoza pe arterele renale, trunchiul celiac, artera mezenterică nu se determină, date care au permis excluderea cauzei renovasculare a HTA. Pentru stabilirea cauzei HTA, s-a efectuat RMN abdominal, în cadrul cărui au fost identificate semne pentru arii focale 7x8 mm de restricție a difuziunii la nivelul parenchimului renal bilateral, dar mai accentuat pe dreapta, suspect pentru schimbări inflamatorii și limfadenopatie abdominală difuză.

Indicațiile terapeutice au fost fundamentate pe criterii clinice și paraclinice, inclusiv ecografice, pe monitorizarea

marcherilor de laborator. S-a indicat regim alimentar hiposodat, terapie de detoxicare, antioxidante, antibioterapie cu cefalosporine de generația a III-a (ceftriaxon), tratament nefroprotector și antihipertensiv cu IECA, blocanți ai canalelor de Ca²⁺ și antagoniști ai aldosteronului.

Pe fundal de tratament, valorile TA s-au normalizat, încadrându-se în culouarul percentilic 50-75, dar în dinamică la copil s-a identificat hepatomegalie (ficatul +3,0 cm), ficatul de consistență dur-elastică, cu suprafața netedă, marginea rotunjită, nedureros la palpate. S-au analizat rezultatele testelor de laborator, care au evidențiat persistența anemiei fierodeficitare gr. II, sindrom de hepatocitoliză severă cu transaminaze crescute (de 10-15 ori depășeau valorile normale), marcherii injuriei miocardice ușor crescuți, sindrom hepatopriv manifestat prin hipoproteinemie, hipofibrinogenemie și hipoprotrombinemie, sindrom de colestază absent; lipidograma, ionograma, sumarul urinei și proba Niciporenko – fără devieri de la intervalul valorilor de referință, RFG calculată conform formulei Schwartz – 84 ml/min/1,73m². La examenul ecografic repetat al organelor abdominale s-a evidențiat hepatomegalie și absența semnelor de hipertensiune portală. Ecocardiografia cu Doppler color a relevat o dinamică pozitivă, comparativ cu investigațiile efectuate în cadrul internărilor precedente, cavitățile cordului nu erau dilatate, cu restabilirea funcției de pompă a miocardului. La ECG s-au evidențiat dereglări ale procesului de repolarizare cu tahicardie sinusală.

În baza prezenței sindromului de citoliză severă, a hepatomegaliei evaluate prin examene fizice și imagistice, precum și a limfadenopatiei abdominale difuze, a fost suspectat tabloul clinic al unei hepatite infecțioase și a fost inițiat tratament hepatoprotector și de detoxicare cu scop de reducere a metaboliților toxici. Ca rezultat, evoluția clinico-paraclinică a fost cu dinamică ușor pozitivă (hepatomegalia în regresie cu 2,5 cm, sindromul de citoliză în ușoară regresie). Rezultatele imunologice preventive la marcherii VHB, odată cu constatarea anti-HBc sumar pozitiv pe fundalul AgHBs negativ, precum și datele anamnestice epidemiologice familiale au fost sugestive pentru hepatită virală B. La copil a fost presupusă forma ocultă de infecție cu VHB cu risc de transmitere perinatală. Următoarea investigație a fost examenul ADN VHB cantitativ în plasmă. Rezultatele obținute atestă ADN VHB în timp real pozitiv, cu 1 418 771 300 copii/ml sau 834 571 352 UI/ml, ceea ce a confirmat prezența hepatitei virale B cronice oculte în formă seropozitivă. Aceste criterii constituie o indicație cu grad de recomandare B pentru prescrierea terapiei antivirale cu analogi nucleotidici (lamivudină). Pe baza semnelor clinice, a datelor de laborator, anamnestice și a datelor ADN VHB cantitativ, a fost **confirmat diagnosticul**: Hepatită virală B ocultă (risc de transmitere perinatală), gr. III de activitate, forma seropozitivă, reactivare VHB, viremie înaltă. Insuficiență hepatică absentă (IH₀), cu afectare extrahepatică. Miocardită în cadrul infecției virale, evoluție acută, forma moderată. Hipertensiune arterială malignă stadiu II, secundară,

renoparenchimatoasă. Cardiopatie hipertensivă. Insuficiență cardiacă clasa funcțională II NYHA/Ross cu fracția de ejeție scăzută (FE a VS – 47%), stadiul B conform AHA/ACC. Hiperaldosteronism secundar. Anemie fierodeficientă gr II. Limfadenopatie abdominală difuză. Pacientul a fost consultat repetat multidisciplinar de nefrolog, gastroenterolog-hepatolog, endocrinolog, chirurg.

A fost inițiată terapia sindromală cu dietoterapie, hepatoprotectoare, antioxidante, cu continuarea tratamentului antihipertensiv, nefroprotector și antianemic sub monitorizarea strictă a funcției hepatice, renale și cardiovasculare. Terapia antivirală cu analogi nucleotidici (*lamivudina*) s-a recomandat a fi inițiată în timp, doar în cazul restabilirii funcției renale, al absenței semnelor de insuficiență hepato-celulară și diminuării ALT și AST.

Discuții.

Cazul clinic prezentat a fost unul dificil în plan de diagnostic inițial, deoarece în debutul maladiei nu au fost prezente simptome hepatice, creșterea nesemnificativă și tranzitorie a aspartataminotransferazei fiind atribuită afectării cardiace din cadrul HTA. Modificările la nivelul parenchimului renal pe fundalul HTA diagnosticate primar posibil au evoluat ca o manifestare clinică extrahepatică în cadrul infecției oculte (latente) preexistente cu virusul hepatitic B, transmisă vertical de mama infectată cu VHB și nedagnosticată în primul an de viață. Formarea de complexe imune circulante și depozitarea lor la nivelul membranei glomerulare, fapt ce ar putea fi confirmat histologic prin biopsie renală, au contribuit la dezvoltarea HTA maligne. HTA, la rândul său, a determinat afectarea renală, cardiacă și cerebrală. Afectarea cardiacă era determinată atât de valorile tensionale înalte cât și de prezența infecției virale cu VHB. În sprijinul acestor ipoteze vin datele de literatură prezentate în cadrul revistei literare de mai jos. Afectarea renală a fost prezentă, dar nu atât de exprimată, fiind interpretată inițial drept o afectare a organelor-țintă în cadrul HTA maligne.

Virusul hepatitei B, un virus ADN circular, parțial dublu catenar, face parte din familia Hepadnaviridae care se replică prin revers-transcrierea ARN-ului pregenomic încapsidat cu ajutorul polimerazei virale [18]. Porțiunea interioară a virionului conține antigenul de bază al hepatitei B (AgHBc), nucleocapsidul, care codifică ADN-ul viral și un antigen nestructural, numit antigenul "e" al hepatitei B (AgHBe), un antigen solubil neparticulat derivat din AgHBc prin autoclivare proteolitică. AgHBe servește ca un marker al replicării virale active și, de obicei, se corelează cu nivelul ADN-ului VHB. Replicarea VHB are loc predominant în ficat, dar el apare și în limfocite, splină, rinichi și pancreas. La suprafață virusul este constituit dintr-un înveliș lipoproteic, care conține antigenul de suprafață al VHB (AgHBs), niște formațiuni sferice sau tubulare care, atunci când se produc în exces, se desprind de membrană și circulă liber în serul sangvin. Anticorpul împotriva AgHBs (anti-HBs) apar după eliberarea HBsAg sau după imunizare. Prezența AgHBs mai mult de

6 luni este definită ca infecție cronică cu VHB [1,16,18]. Se estimează că aproximativ două miliarde de persoane din întreaga lume prezintă dovezi despre infecții anterioare sau prezente cu virusul hepatitei B (VHB), iar 400 milioane de persoane sunt purtătoare cronice [1,18]. Prevalența generală a AgHBs este raportată la 3,6%, variind în funcție de zona geografică. Gama largă a prevalenței pacienților cu HVB cronică în diferite părți ale lumii este în mare parte legată de diferențele de vârstă la momentul infectării, ceea ce este direct proporțional cu riscul de cronicizare. Rata de progresie de la infecția cu VHB acută la cronică este de aproximativ 90 la sută pentru infecția dobândită perinatal [1], 20 - 50 la sută pentru infecția dobândită la vârsta între unu și cinci ani și mai puțin de 5 la sută pentru infecția dobândită la vârsta de adult [1].

Transmiterea perinatală a VHB, de la mamă la copil, este cea mai frecventă cale de infectare a copiilor în zonele geografice cu prevalență ridicată [1]. Transmiterea pe cale orizontală, în special în copilăria timpurie, reprezintă majoritatea cazurilor de infecție cronică cu VHB în zonele cu prevalență intermediară, în timp ce în zonele cu prevalență scăzută, actul sexual neprotejat și consumul de droguri injectabile sunt principalele căi de răspândire a infecției la adolescenți și adulți. Privitor la infecția cronică latentă, ocultă, cu VHB la copii, ponderea ei în structura hepatitelor cronice virale B clasice, manifestările clinice, de laborator și particularitățile evolutive pe termen scurt și îndelungat datele sunt limitate, atât în plan național cât și internațional [16].

Evoluția clinică a infecției cu VHB este determinată de interacțiunea statusului de replicare virală și răspunsul imun al gazdei [1,18]. Spectrul manifestărilor clinice ale infecției cu VHB variază atât în cazul formelor acute, cât și în cele cronice. În faza acută, manifestările variază de la hepatită subclinică sau anicterică la hepatită icterică și, în unele cazuri, hepatită fulminantă; în timpul fazei cronice, manifestările variază de la o stare de purtător asimptomatic până la hepatită cronică, ciroză și carcinom hepatocelular [1,18,20]. Aproximativ 70 la sută dintre pacienții cu infecție HVB au hepatită subclinică sau anicterică, în timp ce 30 la sută dezvoltă hepatită icterică. Manifestările extrahepatice pot apărea atât în infecția acută cât și în cea cronică, dezvoltându-se la circa 10-20 la sută dintre pacienții cu infecție cronică cu VHB [1,2,10,14,18,20]. Mai multe studii postulează că dezvoltarea manifestărilor extrahepatice coincide cu seroconversia și replicarea virală masivă din cadrul hepatitei acute cu VHB sau în primele luni de infecție. [2] Mecanismele patogenetice din cadrul afectării extrahepatice nu sunt pe deplin elucidate, însă, conform datelor din literatura de specialitate, există două ipoteze care explică dezvoltarea leziunilor extrahepatice asociate infecției cu VHB. Prima, și cea mai bine argumentată, ipoteză susține că majoritatea manifestărilor sunt mediate imunologic prin producția de autoanticorpi sau formarea de complexe imune circulante sau in situ. Cea de-a doua ipoteză susține că dezvoltarea leziunilor ar fi determinată de replicarea virală la nivel tisular. În sprijinul acestei ipoteze este adus ar-

gumentul că supresia replicării virale, spontană sau indusă de terapia antivirală, este frecvent însoțită de rezoluția manifestărilor extrahepatice [1,2,10,14,15,18,20].

Cele două complicații extrahepatice majore ale HVB cronice sunt poliarterita nodoasă și boala glomerulară, iar într-o proporție mai mică se regăsește afectarea cardiovasculară, poliarticulară, pulmonară, cutanată și altele [2,12,13,15,19-21].

Miocardita reprezintă o maladie inflamatorie a miocardului în absența ischemiei predominant acută sau cronică [3,5,]. După cum am mai menționat, replicarea virusului hepatitic B s-a raportat că ar fi implicată în multe leziuni virale extrahepatice, dar cu toate acestea, mecanismul prin care VHB este trans-infectat în țesuturile extrahepatice și dezvoltarea leziunilor, precum miocardita asociată VHB, rămâne în mare parte necunoscut [24]. Într-un studiu efectuat de către Qifei și colab. s-a demonstrat că celulele progenitoare endoteliale (EPCs) din sângele cordului uman pot fi efectiv infectate in vitro cu VHB, iar transplantarea intravenoasă a acestora la șoareci cu infarct miocardic și ischemie renală acută modelate, rezultă în încorporarea VHB în țesutul cardiac lezat, pulmonii și țesutul endotelial al capilarelor renale [10]. În susținerea acestei ipoteze vine un alt studiu efectuat de către Mason și colab., care demonstrează replicarea virală a VHB la nivelul țesutului endotelial lezat al pacienților cu afectare extrahepatice. Aceste rezultate demonstrează faptul că EPCs servesc drept purtători de virus care mediază infecția cu VHB spre țesutul endotelial lezat, iar țesutul endotelial manifestă tropism pentru VHB, descoperire care ar putea oferi o explicație autentică pentru mecanismul de dezvoltare a miocarditei și a altor leziuni extrahepatice asociate VHB [23].

Afectarea renală.

Infecția cu VHB poate fi asociată cu o varietate de afecțiuni renale [1,2]. Cele mai frecvente trei tipuri de patologii renale rezultate în urma infecției cu VHB sunt: Nefropatia membranoasă; Glomerulonefrita membranoproliferativă și Poliarterita nodoasă [2,20]. Patologia renală asociată infecției cu VHB apare cel mai frecvent în zonele endemice în perioada copilăriei timpurii. Utilizarea pe scară largă a vaccinării împotriva hepatitei B a scăzut incidența nefropatiei membranoase asociate cu VHB și a glomerulonefritei membranoproliferative, oferind dovezi ale rolului patogenetic probabil al VHB [2]. Pacienții cu afecțiune renală legată de VHB, precum nefropatia membranoasă, sunt pozitivi pentru HBsAg, anti-HBc și HbeAg [2,13,15]. Deși o parte dintre acești pacienți au antecedente de hepatită activă, un mare număr dintre ei au doar creșteri ușoare până la moderate ale aminotransferazelor serice [2,17,20].

Nefropatia membranoasă secundară asociată cu VHB, la fel ca în cazul altor forme de nefropatie membranoasă, se prezintă de obicei cu proteinurie, care poate fi încadrată

în gama nefrotică, în timp ce unii pacienți pot prezenta doar proteinurie asimptomatică. Creatinina serică este în general normală sau aproape normală la prezentarea inițială, iar un procent mic dintre pacienți dezvoltă hipertensiune arterială, ca în cazul pacientei noastre. În comparație cu pacienții care au nefropatie membranoasă idiopatică sau primară, pacienții cu nefropatie membranoasă asociată cu VHB sunt mai susceptibili să prezinte hematurie microscopică și niveluri mai mici ale complementului [2,17,20]. Prezența histologică a depozitelor imune mezangiale sau subendoteliale, pe lângă localizarea subepitelială tipică, poate fi un indiciu care să sugereze nefropatie membranoasă secundară, și nu primară. La copii, nefropatia membranoasă asociată VHB se poate rezolva spontan odată cu apariția anticorpilor anti HbeAg liberi în circulație [2,19,21].

Diagnosticul de boală renală asociată cu VHB trebuie luat în considerare la toți pacienții cu statut de VHB necunoscut, care au dovezi de sindrom nefrotic sau glomerulonefrită sau la care biopsia renală depistează dovezi histologice de nefropatie membranoasă, glomerulonefrită membranoproliferativă. Acești pacienți trebuie testați pentru antigenul de suprafață al hepatitei B, ca parte a evaluării lor inițiale. În cazul în care testul este pozitiv, trebuie efectuate examinări suplimentare pentru identificarea antigenului seric al HVB (AgHBe) și a ADN HBV pentru a stabili starea replicativă virală [2,22]. Diagnosticarea corectă și precoce a bolii renale asociate cu VHB este foarte importantă, deoarece terapia cu glucocorticoizi și agenți citotoxici, care sunt terapii comune pentru formele primare ale tulburărilor de mai sus, poate să nu fie benefică la această categorie de pacienți, ci dimpotrivă, poate duce la reactivarea replicării VHB, hepatită fulminantă și insuficiență hepatică dacă se administrează fără terapie antivirală. La pacienții cu suspjecție la boală renală asociată cu HVB și ADN HBV seric detectabil sau AgHBe pozitiv, poate fi recomandată terapia antivirală (gradul de recomandare 1B) [2,12,15,22]. Există două opțiuni pentru terapia antivirală: interferon alfa (de obicei interferon pegilat [PegIFN] alfa) și analogii nucleotidici (NA). Un studiu pivot randomizat, care a inclus 288 de copii cu AgHBe (+), a arătat că tratamentul cu lamivudină timp de 52 de săptămâni a fost bine tolerat și a indus un răspuns virusologic în 23% din cazuri, comparativ cu 13% dintre copiii tratați cu placebo. Ghidurile actuale recomandă o abordare conservatoare a managementului și o evaluare atentă a tratamentului antiviral la copiii cu hepatită virală B cronică. INF nu mai este agentul de primă linie, în timp ce NA au recomandare prioritară la copiii cu HVBC. În circumstanțele actuale clare de HVBC clasică, cu AgHBe+, activitate biochimică și viremie înaltă, tratamentul cu NA poate fi administrat timp 5 ani, de asemenea cel puțin, 6-12 luni după seroconversia AgHBe și la nesfârșit, la pacienții care nu ating seroconversia AgHBe [22]. Seroconversia totală cu dispariția AgHBs și apariția în sângele pacientului a anti-HBs este considerată drept un

răspuns antiviral ideal. Durata optimă a tratamentului cu acești agenți rămâne necunoscută, iar efectele antivirale așteptate sunt dependente de toleranța remediului, de posibilele reacții adverse, precum și de nealterarea funcției de filtrare glomerulară a rinichilor [16].

Creșterea valorilor serice ale reninei și aldosteronului, cum este cazul pacientei investigate de noi, reprezintă o altă problemă medicală și poate fi explicată la momentul actual prin prezența sindromului de hiperaldosteronism secundar. Hiperaldosteronismul secundar se caracterizează prin activarea fiziologică a axei renină-angiotensină-aldosteron, ca mecanism homeostatic îndreptat spre menținerea concentrațiilor serice de electroliți sau a volumului de lichid în patul vascular. Hipoperfuzia renală de diferite cauze este factorul declanșator care stimulează sistemul renină-angiotensină, având drept consecință hipersecreția de aldosteron.

În cazul clinic prezentat, pot fi identificați mai mulți factori care explică modificările hormonale depistate. Anomaliile vasculare, chiar și în lipsa datelor certe pentru stenoza arterelor renale, pe fondul sindromului nefritic, cu hipertensiune arterială malignă, au determinat hipoperfuzie renală, inclusiv ca urmare a stenozei funcționale a arterelor renale. La fel, este posibilă și asocierea metabolismului scăzut al aldosteronului, având în vedere afecțiunea hepatică. Tratamentul hiperaldosteronismului secundar, în cazul dat, este cel al cauzei de bază.

Concluzii.

Infecția cronică cu VHB rămâne o entitate patologică importantă cu potențial agresiv chiar și în prezent, deși s-au implementat măsuri profilactice specifice prin vaccinare anti-HVB, s-au perfecționat tehnicile de diagnostic timpuriu prin Programe Naționale și au fost revoluționar revizuite schemele de tratament antiviral la copii. Diagnosticul de patologie renală asociată cu VHB trebuie suspectat clinic, la pacienții cu infecție HBV acută sau cronică, el fiind totodată confirmat imagistic, virusologic prin teste sugestive pentru boala glomerulară (de exemplu, proteinurie și/sau hematurie, leziuni renale acute sau alterarea funcției renale, cu sau fără hipertensiune și/sau edem).

Tratamentul etiopatogenetic în HVBC la copii rămâne în continuare o opțiune de bază în tratarea complexă a afecțiunilor asociate, deși tratamentul antiviral are tot mai mulți susținători. În lucrarea de față am urmărit să evidențiem imperiozitatea recunoașterii în timp util a acestei patologii, ca una dificilă în plan diagnostic și terapeutic, ca factor-cheie în managementul corect multidisciplinar al acestor complicații. Diagnosticul și procedeele farmacologice aplicate în fazele precoce pot să îmbunătățească prognosticul maladiei.

Particularitățile cazului prezentat.

Este un caz ce se remarcă prin evoluția bruscă, fără cauză imediată apreciată, cu simptomatologie foarte zgo-

motoasă și modificări importante multiorganice. Cazul clinic analizat pune în evidență complexitatea și severitatea leziunilor cardiace și renale, care adesea nu corespund cu simptomatologia la momentul internării în staționarul de cardiologie.

Bibliografie

1. Anna SF Lok, MD Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history; This topic last updated: Apr 02, 2018. [UpToDate]
2. Tak-Mao Chan, MD, FRCP; Anna SF Lok, MD Renal disease associated with hepatitis B virus infection; This topic last updated: Jun 07, 2018 [UpToDate]
3. Catherine K Allan, MD; David R Fulton, MD Clinical manifestations and diagnosis of myocarditis in children This topic last updated: Jan 28, 2019 [UpToDate]
4. Catherine K Allan, MD; David R Fulton, MD Treatment and prognosis of myocarditis in children; This topic last updated: Mar 26, 2019 [UpToDate]
5. Hari Tunuguntla, MD, MPH, Aamir Jeewa, MD, Susan W. Denfield, MD; Acute Myocarditis and Pericarditis in Children; January 21, 2019; Pediatrics in Review;
6. Inês Teixeira Farinha and Joana Oliveira Miranda; Myocarditis in Paediatric Patients: Unveiling the Progression to Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure; Journal of *Cardiovascular Development and Disease*; Published: 8 November 2016; doi:10.3390/jcdd3040031 www.mdpi.com/journal/jcdd
7. Mehmet Demir; Canan Demir; Effect of hepatitis B virus infection on right and left ventricular functions; PMID: 22936196; Published: 2012.09.01; WWW.MEDSCIMONIT.COM;
8. Gabriel Fung, Honglin Luo, Ye Qiu, Decheng Yang, Bruce McManus; Myocarditis; January 7, 2016. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573;
9. MOHAMMAD SAIFULLAH PATWARY, KMHS SIRAJUL HAQUE, NUSRAT SHOAB, Cardiac Involvement of Hepatitis B and C Virus Infection; University Heart Journal, Vol. 8, No. 2, July 2012; [Pub Med];
10. Qifei Rong, Jun Huang, Enben Su, Infection of hepatitis B virus in extrahepatic endothelial tissues mediated by endothelial progenitor cells; *Virology Journal* 2007, 4:36 doi:10.1186/1743-422X-4-36; [Pub Med];
11. Narayan Prasad and Manas Ranjan Patel; Infection-Induced Kidney Diseases; Frontiers in Medicine: www.frontiersin.org; November 2018 | Volume 5 | Article 327
12. Nishad Raveendran, Pankaj Beniwal, Amith Vijay Leon D'Souza; Profile of Glomerular Diseases associated with Hepatitis B and C: A Single-center Experience from India; Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 2017;28(2):355-361. [Pub Med];

13. Qionghong Xie; Yan Li; Jun Xue; Zuquan Xiong; Renal Phospholipase A 2 Receptor in Hepatitis B Virus-Associated Membranous Nephropathy; *American Journal of Nephrology*; Published online: June 13, 2015; *Am J Nephrol* 2015;41:345–353; DOI: 10.1159/000431331 [Pub Med];
14. Saeeda Baig and Mohiuddin Alamgir; The Extrahepatic Manifestations of Hepatitis B Virus; *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2008, Vol. 18 (7): 451-457 [Pub Med];
15. Johnson RJ, Couser WG; Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int.* 1990;37(2):663. [Pub Med];
16. Raba T. Hepatitele virale B, C, D cronice la copii. Chișinău, 2016. 179 p. ISBN 978-9975-57-200-2
17. Rajendra Bhimma Hoosen Mohamed Coovadia; Hepatitis B Virus-Associated Nephropathy; *Am J Nephrol* 2004; 24:198–211; DOI: 10.1159/000077065 [Pub Med];
18. NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS, TWENTY-FIRST EDITION ISBN: 978-0-323-52950-1; IE ISBN: 978-0-323-56890-6;
19. Fabrizi F, Cerutti R, Donato FM, Messa P; HBV infection is a risk factor for chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis; 2020 Feb 6. PMID: 32037008; DOI:10.1016 / j.rce.2019.10.010; [Pub Med]
20. Cristin Constantin Vere, Ion Rogoveanu, Costin Teodor Streba; Manifestări extrahepatice în hepatita virală B; *Practica Medicală – Vol. VI, NR. 2(22), AN 2011*
21. Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Association between hepatitis B virus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2017 Jan-Feb 2017; 16(1):21-47.doi: 10.5604/16652681.1226813[Pub Med];
22. Evangelos Cholongitas , Konstantinos Tziomalos and Chrysoula Pipili Management of patients with hepatitis B in special populations; *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 14; 21(6): 1738–1748. PMID: 25684938 [Pub Med];
23. Mason A, Wick M, White H, Perrillo R: Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1993, 18:781-9.
24. Ursell PC, Habib A, Sharma P, Mesa-Tejada R, Lefkowitz JH, Fenoglio JJ Jr: Hepatitis B virus and myocarditis. *Hum Pathol* 1984, 15:481-484.