

## ASPECTE HEMATOLOGICE ÎN HEPATITA VIRALĂ C LA COPII

*Hematological aspects in viral hepatitis C in children*

Asist. Univ. Dr. Ana Simona Drochioi<sup>1</sup>, Prof. Dr. Evelina Moraru<sup>1,3</sup>, Dr. Bogdan Diaconu<sup>2</sup>,  
Prof. Dr. Dan Cristian Moraru<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamentul Medicina mamei și copilului, Facultatea de Medicină „Grigore T. Popa”,  
Universitatea de Medicină și Farmacie, Iași

<sup>2</sup>Spitalul „Sf. Spiridon”, Iași

<sup>3</sup>Facultatea de Medicină „Grigore T. Popa”, Universitatea de Medicină și Farmacie, Iași

## REZUMAT

Hepatita virală C afectează 3% din populația globului și asociază multiple anomalii hematologice, cum ar fi anemia și neutropenia, care se pot accentua pe durata tratamentului antiviral. De aceea, am considerat necesară evaluarea manifestărilor hematologice regăsite înaintea cât și pe durata terapiei antivirale la pacienții cu hepatită virală C, realizând un studiu retrospectiv și prospectiv, în perioada 2009-2017, pe 62 copii cu hepatită virală C, internați în Clinica II Pediatrie, Spitalul Sf. Maria, Iași.

**Cuvinte cheie:** hepatită virală C, interferon, globule albe, hemoglobină

## ABSTRACT

Viral C hepatitis affects 3% of the globe population and associates multiple haematological abnormalities such as anemia and neutropenia, which may increase during antiviral treatment. That's why we considered it necessary to evaluate the haematological manifestations found before and during the antiviral therapy in patients with viral hepatitis C, by performing a retrospective and prospective study, during 2009-2017, of 62 children with viral hepatitis C, admitted in Clinic II Pediatrics, St. Mary's Hospital, Iasi.

**Keywords:** viral hepatitis C, interferon, white blood cells, haemoglobin

## INTRODUCERE

Virusul hepatitic C (VHC) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale bolii hepatice progresive, având un impact semnificativ asupra sănătății umane la nivel mondial. VHC poate determina atât infecții acute, cât și cronice. Infecția acută este definită prin prezența virusului în primele 6 luni de la expunere. De obicei, este asimptomatică și foarte rar determină forme fulminante (1,3). Rata vindecării spontane după infecția acută este situată între 15 și 45%, în absența tratamentului. Restul persoanelor vor avea infecție cronică care va persista toată viața, în absența tratamentului (2).

Infecția cronică VHC poate asocia multiple afecțiuni extrahepatice, afectarea hematologică fiind una dintre aceste manifestări. Manifestările hematologice în infecția VHC pot varia de la citopenie benignă până la tulburări limfoproliferative

maligne. Spectrul bolilor hematologice benigne este mare: trombocitopenie, anemie hemolitică autoimună (AIHA), aplazie medulară și neutropenie (5). Neutropenia și anemia sunt frecvente la pacienții infectați VHC care primesc terapie antivirală și pot duce la reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului, ceea ce înseamnă un răspuns mai slab la tratament (7,8).

## MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul retrospectiv și prospectiv a fost desfășurat în perioada 2009-2017, pe 62 copii, cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, diagnosticați cu hepatită virală C, internați în Clinica II Pediatrie, Spitalul Sf. Maria, Iași. Studiul a cuprins 2 loturi de pacienți, lotul I, 28 pacienți care au primit monoterapie (interferon) și lotul 2, 34 copii care au primit terapie combinată (interferon + ribavirină). Au fost ur-

Autor de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Ana Simona Drochioi, Universitatea de Medicină și Farmacie, Iași  
E-mail: simonadrochioi@yahoo.com

măriți parametrii hematologici la debutul tratamentului, la 4 săptămâni, la 24 săptămâni și la finalizarea terapiei antivirale, 48 săptămâni. În cadrul studiului efectuat, analiza statistică și reprezentările grafice au fost realizate în programul SPSS.

## REZULTATE

Am inclus în studiu 62 pacienți cu hepatită virală C, care au urmat tratament antiviral în perioada studiată.

### Lotul I, pacienții care au primit monoterapie (interferon)

Acest lot a cuprins 28 de pacienți cu vârsta între 6 și 17 ani, vârsta medie fiind  $11,85 \pm 3,65$  ani. 15 (53,5%) au fost băieți, iar 13 (46,4%), fete (Fig. 1).

Referitor la mediul de proveniență, 16 pacienți (57.1%), sunt din mediul urban, iar 12 pacienți (42.8%), din mediul rural (Fig 2).

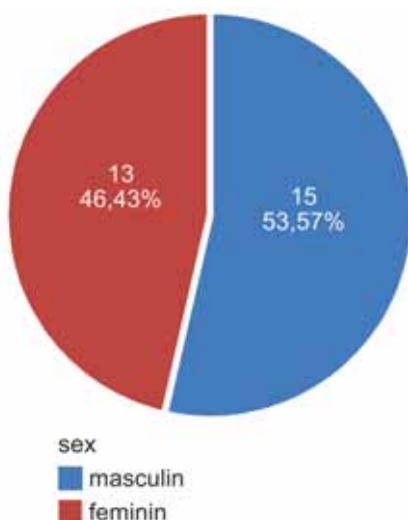


FIGURA 1. Repartiția pe sexe

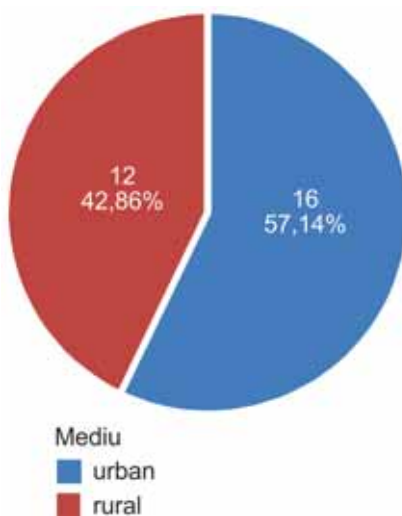


FIGURA 2. Repartiția după mediul de proveniență

Analizând apartenența familială, am constatat că 85,7% dintre pacienți provin din mediu familial, iar 14,29% din centre de plasament (Fig. 3).

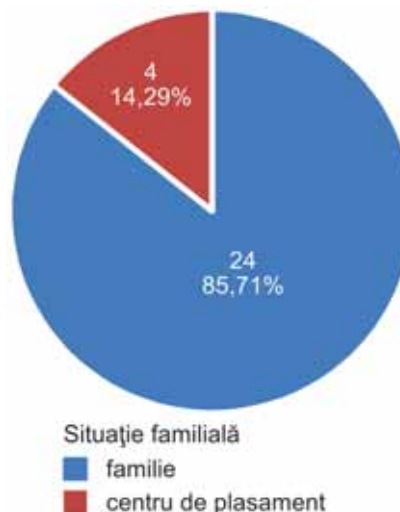


FIGURA 3. Apartenența familială

Dintre parametrii hematologici urmăriți, menționăm globulele albe, neutrofilele, trombocitele și hemoglobina.

Urmărind în dinamică valorile globulelor albe și ale neutrofilelor se observă că în primele 4 săptămâni după inițierea terapiei antivirale au scăzut, globulele albe având valori cuprinse între  $2.980 \text{ mm}^3$  și  $7.750 \text{ mm}^3$ , cu media  $4.652,3 \pm 896,4 \text{ mm}^3$  (Fig. 4), iar neutrofilele au prezentat valori cuprinse între  $580 \text{ mm}^3$  și  $2.670 \text{ mm}^3$ , cu media  $1.286 \pm 529 \text{ mm}^3$  (Fig. 5).

Indicatorii statistici ai valorilor leucocitelor după 4 săptămâni de tratament antiviral, responderi vs. nonresponderi, au evidențiat o scădere semnificativă a valorilor leucocitelor la responderi, comparativ cu nonresponderii ( $p = .042$ ).

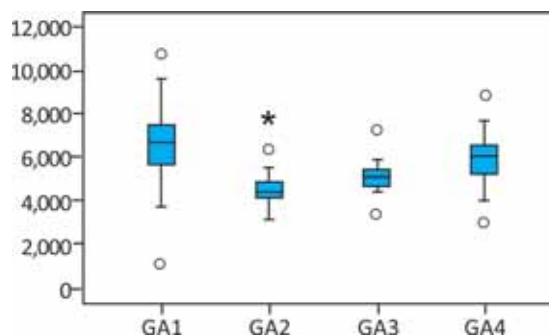


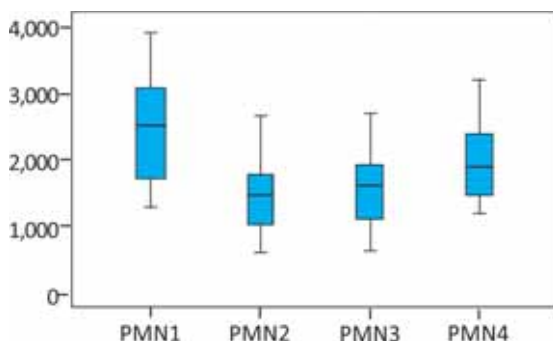
FIGURA 4. Valorile globulelor albe

Trombocitele au prezentat oscilații pe durata tratamentului cu interferon, astfel, la inițierea terapiei antivirale, toți pacienții au prezentat valori normale, urmând apoi în primele 4 săptămâni de tratament o curbă descendentă, cu valori cuprinse între

**TABELUL 1.** Valorile trombocitelor în dinamică

	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
Tr1	28	198000.00	412000.00	300107.1429	10282.68943	54410.87806
Tr2	28	123000.00	328000.00	193142.8571	7762.63508	41076.00389
Tr3	28	145000.00	310000.00	217785.7143	6854.56576	36270.95271
Tr4	28	182000.00	436000.00	262357.1429	9684.19515	51243.94402
Valid N (listwise)	28					

123.000 mm<sup>3</sup> și 328.000 mm<sup>3</sup>, cu media 41.076 ± 193.142 mm<sup>3</sup> (Tabelul 1). Indicatorii statistici ai valorilor trombocitelor după 4 săptămâni de tratament antiviral au arătat că nu au fost diferențe semnificative între responderi vs. nonresponderi (p = .631).

**FIGURA 5.** Valorile neutrofilelor

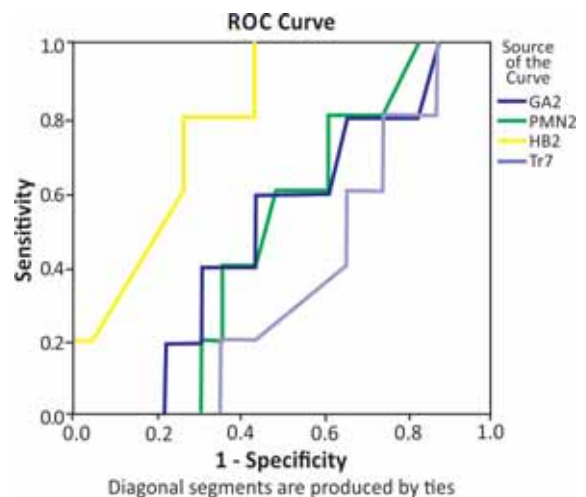
Hemoglobina a prezentat, de asemenea, o curbă descendentă, astfel la inițierea terapiei antivirale, valoarea medie a fost 13,14±1,01 g/dl, iar după 4 săptămâni de tratament valoarea medie a fost 12,07±1,07 g/dl.

După cum este bine cunoscut, pancitopenia datorată tratamentului antiviral este asociată cu un risc crescut de apariție a infecțiilor, ceea ce înseamnă spitalizări suplimentare și, uneori, dificultăți în administrarea terapiei specifice. În lotul studiat, după inițierea tratamentului antiviral, 35,7% dintre pacienți au prezentat infecții respiratorii, 14,29% infecții urinare, 10,7% infecții digestive, iar 3,57% dintre pacienți au prezentat infecții otice (Fig. 6).

A fost efectuată curba Roc pentru evaluarea predictibilității apariției infecțiilor. Pe cazuistica studiată hemoglobina (80%), globulele albe (51,3%) și neutrofilele (50%), au evidențiat o bună predictibilitate pentru riscul infecțiilor (Fig. 7, Tabelul 2).

**Tabelul 2.** Testarea markerilor hematologici pentru predictibilitatea riscului de infecții

Test Result Variable(s)	Area
GA2	.513
PMN2	.500
HB2	.800
Tr2	.370

**FIGURA 6.** Prezența infecțiilor**FIGURA 7.** Testarea markerilor hematologici pentru predictibilitatea riscului de infecții

### Lotul II, pacienții care au primit terapie combinată (interferon + ribavirină)

Acest lot a cuprins 34 de pacienți cu vârsta între 6 și 18 ani, vârsta medie fiind 11,5 ± 3,1 ani. 21 (61,7%) au fost fete, iar 13 (38,2%), băieți (Fig. 8). Referitor la mediul de proveniență, 23 pacienți (67,6%), sunt din mediul urban, iar 11 pacienți (32,3%), din mediul rural (Fig. 9).

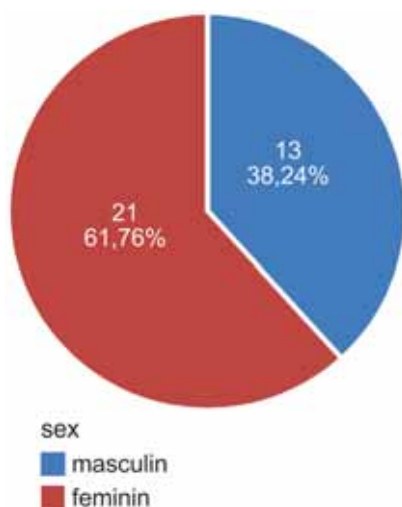


FIGURA 8. Repartiția pe sexe

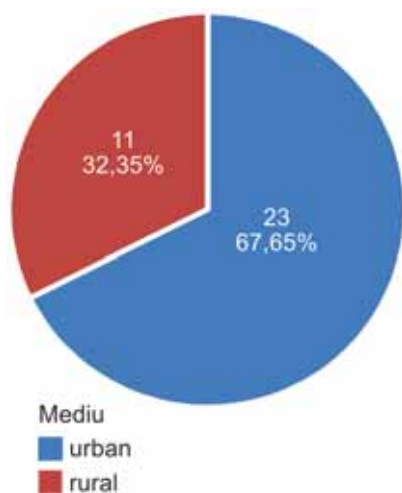


FIGURA 9. Repartiția după mediu

Analiza mediului de proveniență a arătat că 91,1% dintre pacienți provin din mediu familial, iar 8,82% dintre pacienți provin din centre de plasament (Fig. 10).

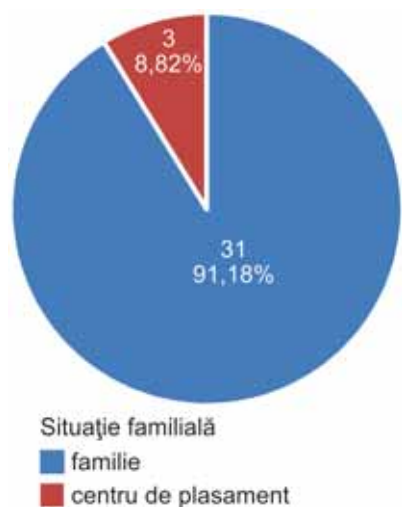


FIGURA 10. Apartenența familială

În lotul pacienților care au primit terapie combinată, valorile globulelor albe au fost de asemenea în limite normale la inițierea terapiei, iar la 4 săptămâni de tratament valoarea minimă a fost 2.340 mm<sup>3</sup>, maxima 7.750 mm<sup>3</sup>, cu media 4.548,5 ± 1.103,5 mm<sup>3</sup> (Fig. 11). Neutrofilele au variat în același sens, scădere, astfel la 4 săptămâni de tratament valoarea minimă a fost 470 mm<sup>3</sup>, maxima 2.930 mm<sup>3</sup>, cu media 1.490 ± 593,3 mm<sup>3</sup> (Fig. 12).

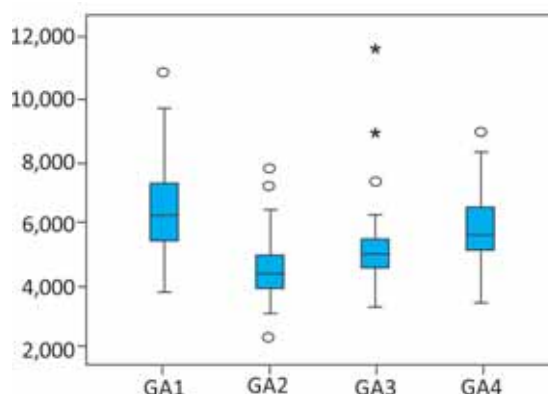


FIGURA 11. Valorile globulelor albe

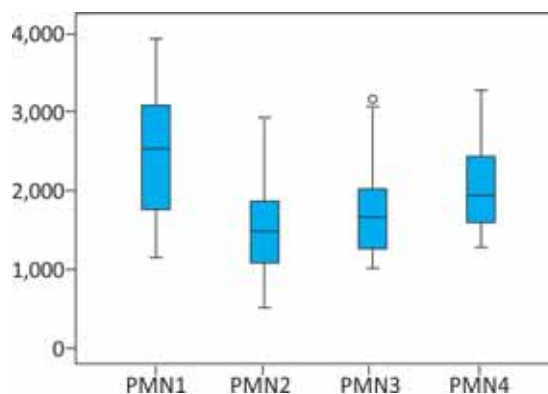


FIGURA 12. Valorile neutrofilelor

Trombocitele au prezentat, după cum era de așteptat, un trend descendent în primele 4 săptămâni de tratament antiviral, astfel valoarea minimă a fost 118.000 mm<sup>3</sup>, maxima 301.000 mm<sup>3</sup>, cu media 167.735,2 ± 44.259,09 mm<sup>3</sup> (Tabelul 3).

Indicatorii statistici ai valorilor globulelor albe și trombocitelor, responderi vs. nonresponderi, evidențiază că după 4 săptămâni de tratament scăderea valorilor acestora a fost mai importantă la responderi, comparativ cu nonresponderii, atât în cazul globulelor albe (p = .396), cât și al trombocitelor (p = .431).

Valoarea medie a hemoglobinei la inițierea terapiei antivirale a fost 13,2 ± 0,8 g/dl, iar la 4 săptămâni de tratament antiviral, 11,7 ± 0,9 g/dl, nefiind diferențe între cele 2 loturi de pacienți (p = .729).

Urmărind prezența infecțiilor, am constatat că 26,4% dintre pacienți au prezentat infecții respira-

TABELUL 3. Valorile trombocitelor

	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
Tr1	34	153000.00	380000.00	284558.8235	9942.99180	57977.10686
Tr2	34	118000.00	301000.00	167735.2941	7590.37161	44259.09174
Tr3	34	125000.00	360000.00	219382.3529	8516.52632	49659.45527
Tr4	34	123000.00	381000.00	251676.4706	8241.09962	48053.45545
Valid N (listwise)	34					

torii, 8,82% infecții urinare, iar 5,88% infecții digestive și otice (Figura 13).

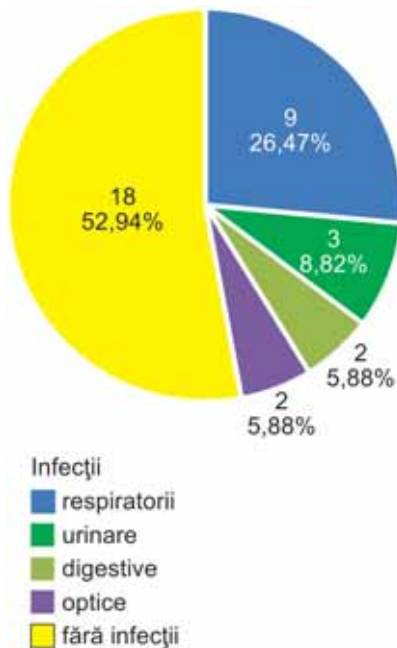


FIGURA 13. Prezența infecțiilor

În lotul pacienților care au primit terapie combinată, hemoglobina (72,4%) a evidențiat o bună predictibilitate pentru riscul apariției infecțiilor.

TABELUL 4. Testarea markerilor hematologici pentru predictibilitatea riscului de infecții

Test Result Variable (s)	Area
GA2	.467
PMN2	.467
HB2	.724
Tr2	.427

## DISCUȚII

Analizând datele epidemiologice, am constatat că în lotul I au predominat pacienții de sex masculin, iar în lotul II – pacienții de sex feminin. Predomină în ambele loturi pacienții din mediul urban și intrafamiliar, ceea ce poate fi corelat cu o aderență mai bună la tratament.

Tratamentul hepatitei virale C la copil cu agenți antivirali ca interferonul și ribavirina este recoman-

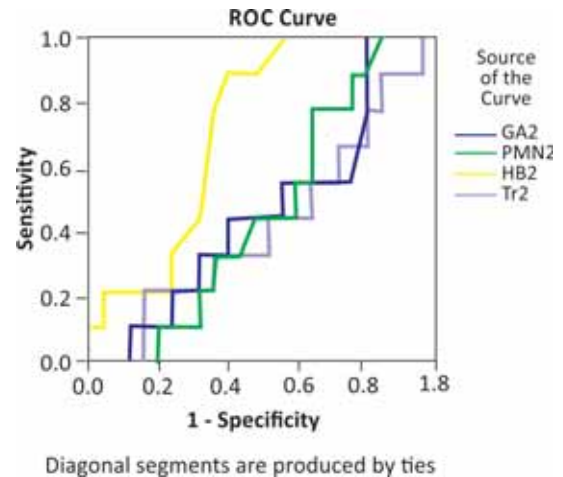


FIGURA 14. Testarea markerilor hematologici pentru predictibilitatea riscului de infecții

dat datorită eficacității înalte, dar acest tratament nu este lipsit de efecte adverse, cum ar fi afectarea hematologică (4).

Analiza datelor studiului celor 2 loturi de pacienți diagnosticați cu hepatită virală C care au primit monoterapie vs. terapie combinată arată că scăderea valorilor leucocitelor după 4 săptămâni de tratament antiviral reprezintă factori de predicție pozitivi pentru răspunsul terapeutic, rezultate care au fost raportate și de alți autori (6). Trombocitele au scăzut semnificativ doar în lotul pacienților care au primit terapie combinată.

Printre efectele adverse hematologice ale terapiei antivirale, este menționată anemia. Valoarea hemoglobinei a prezentat o curbă descendentă la ambele loturi de pacienți, fără a regăsi diferențe semnificative între cele două loturi, chiar dacă este bine știut faptul că principalul efect advers al ribavirinei este anemia.

Din cauza complicațiilor care pot apărea ca o consecință a pancitopeniei, a fost efectuată curba Roc, care a evidențiat că, atât în lotul pacienților care au primit monoterapie, cât și în lotul pacienților care au primit terapie combinată, scăderea hemoglobinei a evidențiat o bună predictibilitate de apariție a infecțiilor, prin urmare, anemia consecutivă tratamentului antiviral trebuie tratată prompt deoarece, prin apariția infecțiilor, poate scădea complianța la terapia specifică.

## CONCLUZII

Manifestările hematologice reprezintă aspecte importante în hepatita virală C, manifestări care pot da informații prețioase referitor la răspunsul terapeutic.

Monitorizarea hemoglobinei este utilă în diagnosticul anemiei pe durata tratamentului antiviral

și, dacă este necesar, trebuie administrat tratament cu fier pentru a preveni apariția infecțiilor și a nu reduce dozele interferonului și ribavirinei, deoarece acest lucru scade răspunsul terapeutic.

## BIBLIOGRAFIE

1. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007; 16:65–73.
2. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhães M., de Melo Marçal O.P., Brandão-Mello C.E., Okawa M.Y., de Oliveira R.V. et al. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: A controlled prospective, virological study. *Ann Hematol.* 2004; 83:434–40.
3. Li H.C., Lo S.Y. (2015). Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *World J Hepatol*, 7(10): 1377–89.
4. Kowdley K.V. (2005). Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol*, 39:S3–8.
5. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49:1335–74
6. El Makhzangy H., Esmat G., Said M. et al. Response to pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4. *J Med Virol* 2009; 81:1576–83.
7. Manns W.P., Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C – efficacy, side effects, and complications. *Gut*, 2006, 55:1350-9.
8. Mihm U., Herrmann E., Sarrazin C., Zeuzem S. Review article: Predicting response in hepatitis C virus therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23:1043–54.