

MANIFESTĂRILE
EXTRAHEPATICE LA COPII
ASOCIATE CU PREZENȚA HBsAg:
REVIEW-UL LITERATURII

Marina GUITU, Ludmila BOLOGA-GASNAȘ

Departamentul Pediatrie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).14](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).14)

Rezumat

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) rămâne o problemă majoră de sănătate publică, inclusiv în rândul populației pediatrie. Studiile recente susțin extinderea tropismului extrahepatic al virusului cu afectarea altor sisteme de organe prin mecanisme imun-mediate. Acest articol își propune să evidențieze relația dintre pozitivitatea antigenului de suprafață (HBsAg) și manifestările extrahepatice, din punctul de vedere al epidemiologiei, patogenezei, caracteristicilor clinice, dar și posibilitatea unei infecții cu VHB nediate anterior. A fost efectuată o revizuire sistemică a articolelor publicate în ultimii 10 ani, în bazele de date PubMed, MedLine, NCBI și UpToDate. Spectrul manifestărilor infecției cu VHB este larg, de la starea asimptomatică de purtător non-replicativ cu prezența HBsAg la faza imunotolerantă (caracterizată prin prezența ADN-ului viral fără afectare hepatică) până la faza immuno-reactivă, în care HBsAg este însoțit de activitate virală crescută și afectare hepatică, precum și de manifestări extrahepatice diverse. Printre acestea se numără: manifestări renale (glomerulonefrita membranoasă, nefropatia IgA, glomerulonefrita membranoproliferativă, amiloidoză), manifestări sistemice (poliarterita nodoasă, vasculita crioglobulinemică), hematologice (anemia aplastică, limfoame), neurologice (Sindrom Guillain-Barré, neuropatia vasculitică), cutanate (sindromul Gianotti-Crosti, urticarie, lichen plan, vasculita) și artrita non-reumatoidă. La copii, cele mai frecvente manifestări extrahepatice raportate au fost cele renale și cutanate. În concluzie, vaccinarea și screeningul neonatal sunt pilonii în prevenirea infecției hepatice, totodată contribuie indirect la scăderea incidenței manifestărilor extrahepatice la copilul în creștere.

Cuvinte-cheie: Hbs Ag, manifestări extrahepatice, copii

Summary

Extrahepatic manifestations in children associated with the presence of HBsAg: literature review

Hepatitis B virus (HBV) infection remains a major public health concern, including among the pediatric population. Recent studies support the expanded extrahepatic tropism of the virus, with involvement of other organ systems via immune-mediated mechanisms. This article aims to highlight the relationship between hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity and extrahepatic manifestations, in terms of epidemiology, pathogenesis, clinical characteristics, as well as raising awareness regarding the possibility of a previously undiagnosed HBV infection. A systematic review was performed on articles published in the last 10 years across the PubMed, MedLine, NCBI and UpToDate databases. The clinical spectrum of HBV infection is wide, extending from the asymptomatic non-replicative carrier state with detectable HBsAg, through the immunotolerant phase (marked by the presence of viral DNA without liver involvement), to the immunoactive phase, characterized by elevated viral replication, hepatic injury, and a variety of extrahepatic manifestations. These include renal manifestations (membranous glomerulonephritis, IgA nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis,

amyloidosis), systemic manifestations (polyarteritis nodosa, cryoglobulinemic vasculitis), hematological manifestations (aplastic anemia, lymphomas), neurological manifestations (Guillain-Barré syndrome, vasculitic neuropathy), cutaneous manifestations (Gianotti-Crosti syndrome, urticaria, lichen planus, vasculitis), and non-rheumatoid arthritis. In children, the most frequently reported extrahepatic manifestations were renal and cutaneous. In conclusion, vaccination and neonatal screening are the pillars of hepatic infection prevention and also indirectly contribute to reducing the incidence of extrahepatic manifestations in the growing child.

Keywords: HBsAg, extrahepatic manifestations, children

Резюме

Внепеченочные проявления у детей, ассоциированные с присутствием HBsAg: обзор литературы

Инфекция вируса гепатита В (ВГВ) остаётся серьёзной проблемой общественного здравоохранения, в том числе среди детского населения. Современные исследования подтверждают наличие внепечёночного тропизма вируса с поражением других систем органов посредством иммунных механизмов. Данная статья направлена на выявление взаимосвязи между наличием поверхностного антигена (HBsAg) и внепечёночными проявлениями с точки зрения эпидемиологии, патогенеза, клинических характеристик, а также повышения осведомлённости о возможности ранее недиагностированной ВГВ-инфекции. Был проведён систематический обзор статей, опубликованных за последние 10 лет, в базах данных PubMed, MedLine, NCBI и UpToDate. Спектр проявлений инфекции ВГВ широк: от бессимптомного состояния носительства с наличием HBsAg, через иммунно-толерантную фазу (характеризующуюся наличием вирусной ДНК без поражения печени), до иммунно-реактивной фазы, при которой HBsAg сопровождается высокой вирусной активностью и поражением печени, а также различными внепечёночными проявлениями. Среди них: почечные проявления (мембранозный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, мембранопролиферативный гломерулонефрит, амилоидоз), системные проявления (узелковый полиартериит, криоглобулинемический васкулит), гематологические (апластическая анемия, лимфомы), неврологические (синдром Гийена-Барре, васкулитическая невропатия), кожные (синдром Джанотти-Крости, крапивница, красный плоский лишай, васкулит) и неревматоидный артрит. У детей наиболее часто регистрируемыми внепечёночными проявлениями были почечные и кожные. В заключение, вакцинация и неонатальный скрининг являются основными мерами профилактики гепатической инфекции, а также косвенно способствуют снижению частоты внепеченочных проявлений у растущих детей.

Ключевые слова: HBsAg, внепечёночные проявления, дети

Introducere

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, inclusiv în rândul populației pediatrice. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, incidența și prevalența HBsAg la copiii mai mici de 5 ani a scăzut semnificativ, de la 4,7 % în 1990 la 1 % în 2019, progres atribuit în mare parte vaccinării anti-HBV în perioada neonatală și de sugar [1, 2]. Sugarii infectați în primul an de viață au un risc de aproximativ 80-90% de a dezvolta infecția cronică și copiii infectați în primii 5 ani de viață un risc estimat de 30-50%, comparativ cu doar 5% infectați la vârsta de adult [3, 4, 5, 6].

Deși ficatul reprezintă organul-țintă principal pentru VHB, cercetările recente evidențiază extinderea tropismului extrahepatic al virusului cu implicarea altor sisteme de organe prin mecanisme imun-mediate. Manifestările extrahepatice apar la aproximativ 10-20% dintre pacienții infectați cu VHB și pot determina dificultăți diagnostice semnificative, întrucât se prezintă frecvent cu un tablou clinic atipic sau, dimpotrivă, pot surveni anterior semnelor clinice și paraclinice de afectare hepatică [7, 8].

Scopul cercetării a fost de a analiza relația dintre prezența antigenului de suprafață HBsAg și manifestările extrahepatice, din perspectiva aspectelor epidemiologice, patogenetice și clinice, precum și conștientizarea posibilității unei infecții cu VHB nediate anterior.

Materiale și metode

A fost efectuată o revizuire sistemică a articolelor publicate în bazele de date PubMed, MedLine, NCBI și UptoDate pentru perioada 2015-2025 vizând toate studiile care evaluau manifestările extrahepatice în contextul infecției cu virusul hepatitei B. A fost utilizată o combinație de termeni text liber și titluri de subiect medical (MeSH) precum: „manifestări extrahepatice induse de VHB”, „manifestări renale în hepatita virală B”, „manifestări cutanate în hepatita virală B”, „copii”. Funcția „articole înrudite” din PubMed a fost, de asemenea, utilizată pentru identificarea articolelor care nu au fost găsite în căutarea inițială.

Rezultate

Infecția cu virusul hepatitic B poate evolua, printr-o varietate de forme clinice, de la starea asimptomatică de purtător non-replicativ, cu prezența HBsAg, la faza imunotolerantă (caracterizată prin prezența ADN-lui viral fără afectare hepatică), până la fază imuno-reactivă, în care HBsAg este însoțit de activitate virală crescută și afectare hepatică, precum și de manifestări extrahepatice diverse [9].

Printre acestea se numără *manifestări renale* (glomerulonefrita membranoasă, nefropatia IgA,

glomerulonefrita membranoproliferativă, amiloidoza), *manifestări sistemice* (poliarterita nodoasă, vasculita crioglobulinemică), *hematologice* (anemia aplastică, limfoame), *neurologice* (Sindrom Guillain-Barré, neuropatia vasculitică), *cutanate* (sindromul Gianotti-Crosti, urticarie, lichen plan, vasculita) și *artrita non-reumatoidă* [10, 11, 12].

Manifestări renale

Bolile renale asociate infecției cu VHB includ cel mai frecvent glomerulonefrita membranoasă (GNM), glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) și vasculitele sistemice. Alte forme raportate mai rar sunt glomerulonefrita mezangioproliferativă, nefropatia IgA și, ocazional, amiloidoza [13, 14, 15].

În literatura de specialitate au fost descrise numeroase cazuri de afectare renală secundară infecției cu VHB la copii, cu vârste medii la debutul simptomelor renale în jurul a 7-9 ani. Majoritatea pacienților se prezintă cu sindrom nefrotic, caracterizat prin proteinurie masivă, edeme și oligurie, în timp ce un număr mai mic de pacienți se prezintă cu sindrom nefritic, cu hematurie și hipertensiune arterială [16, 17, 18, 19]. Manifestările sistemice – cum ar fi febra, icterul, artrita sau encefalopatia – sunt rare sau absente la copii [9, 18].

Studiile ulterioare au relatat o rată de pozitivitate pentru HBsAg de aproximativ 30% în rândul copiilor cu glomerulonefrită, cu o predominanță semnificativă la băieți. GNM este cea mai frecventă formă histologică observată la copii. Spre deosebire de adulți, are de obicei un caracter autolimitat și rareori evoluează către boală cronică renală. Remisiunea clinică și histologică a fost raportată frecvent după seroconversia HBsAg, sugerând o relație directă între replicarea virală și activitatea bolii renale [19, 20].

Din punct de vedere serologic, majoritatea copiilor sunt pozitivi pentru antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg), iar o proporție importantă prezintă antigenul e (HBeAg), indicând o replicare virală activă. Seroconversia HBeAg sau chiar HBsAg poate fi prezentă la unii pacienți, sugerând variabilitate în stadiile infecției. Testele pentru autoanticorpi (anticorpi antinucleari și anti-citoplasmă a neutrofililor) sunt, în general, negative, indicând că mecanismele autoimune nu sunt predominant implicate în aceste manifestări [16, 14, 21].

La nivel histopatologic, leziunile glomerulare sunt rezultatul depunerii de complexe antigen-anticorp. Se consideră că concentrațiile crescute ale ADN-ului viral favorizează formarea și depunerea acestor complexe imune, ceea ce declanșează o reacție inflamatorie locală, mediată prin activarea celulelor imune și a citokinelor. Acest mecanism patogenetic este susținut de

identificarea antigenelor virale (precum HBsAg și HBcAg) în țesutul renal, prin tehnici de imunohistochimie [14, 18, 22].

Manifestări cutanate

Acrodermatita papuloasă acută (sindrom Gianotti-Crosti) este o afecțiune cutanată caracterizată prin apariția rapidă a unor papule mici, eritematoase sau papulo-vezicule, rareori pruriginoase [23, 24]. Exantemul are o distribuție simetrică pe față, suprafețele extensoare ale extremităților și fese, rareori pe trunchi, regiunile antecubitale și poplitee. De obicei, se rezolvă spontan, în termen de la 1 până la 6 săptămâni. Apare mai frecvent la sugari și copii mici, între 2 și 6 ani, din care motiv în trecut era considerată o boală pediatrică, în ultima perioadă fiind raportate cazuri și la adulți. Limfadenopatia este prezentă în 25-35% de acrodermatită și poate persista câteva luni [12, 24, 25, 26].

VHB este una dintre cele mai frecvente cauze ale sindromului Gianotti-Crosti în perioada copilăriei, după virusul Epstein-Bar, constituind 12-22% din cazurile de acrodermatită pediatrică [24, 25].

Patogenetic are loc depunerea complexelor imune formate din antigeni virali și anticorpi în vasele dermice ale pielii, ceea ce declanșează o reacție inflamatorie locală, posibil o reacție de hipersensibilitate întârziată, cu infiltrarea celulelor mononucleare în piele și apariția leziunilor specifice.

Sindromul Gianotti-Crosti poate fi unica manifestare clinică a infecției acute cu VHB la sugari și copii mici; prin urmare, testarea pentru VHB este deosebit de indicată la pacienții care prezintă factori de risc pentru infecția cu acest virus [9, 25].

Majoritatea cazurilor nu necesită tratament. Tratamentul antiviral este inițiat doar în caz de icter progresiv cu hipertransaminazemie, chiar dacă leziunile cutanate prezintă regresie.

Printre manifestările cutanate mai rar întâlnite se numără: vasculita leucocitoclastică, urticaria, lichenul plan și eritemul nodos [23, 27, 28].

Manifestări hematologice

Manifestările hematologice asociate cu HBsAg sunt mai frecvent studiate la adulți, unde este prezentată legătura dintre prezența HBsAg-lui și dezvoltarea limfoamelor sau leucemiilor. La copii sunt raportate mult mai rar și există puține studii care să le abordeze în mod specific.

Totuși, trombocitopenia, anemia și alte anomalii hematologice pot apărea și la copii, în special în formele acute sau cronice ale bolii, motiv pentru care monitorizarea hematologică este recomandată în practica clinică pediatrică [12, 29].

Discuții

Analiza surselor bibliografice ne-a oferit informații importante cu privire la manifestările extrahepatice asociate infecției cu virusul hepatitei B, relevante din punct de vedere clinic. Deși prevalența acestor caracteristici este relativ redusă, ele pot fi responsabile de o morbiditate și mortalitate semnificativă. Conștientizarea și recunoașterea precoce a acestor manifestări este esențială pentru instituirea rapidă a unei conduite terapeutice adecvate, inclusiv la pacienții care nu au fost anterior diagnosticați ca HBsAg-pozitivi.

Principalele limitări au fost deficitul de studii dedicate exclusiv populației pediatriche. Marea majoritate a datelor disponibile provin din serii de cazuri sau studii ce includ predominant pacienți adulți, ceea ce limitează posibilitatea extrapolării directe la copii. Totodată, nu a putut fi stabilită o rată precisă a incidenței manifestărilor extrahepatice în infecția cu VHB, din cauza heterogenității studiilor și a numărului redus de cazuri raportate.

Având în vedere diferențele epidemiologice, imunologice și clinice între populația pediatrică și cea adultă, este primordial ca aceste aspecte să fie analizate separat. În acest sens, lipsa registrelor clinice pe termen lung care să documenteze evoluția copiilor cu manifestări extrahepatice asociate infecției cronice cu VHB constituie o barieră majoră în dezvoltarea ghidurilor de practică și a unei conduite terapeutice standardizate.

Mai mult, persistă lacune în ceea ce privește înțelegerea mecanismelor patogenice implicate în afectarea extrahepatice, în special în pediatrie. Nu există în prezent criterii de diagnostic universal acceptate pentru definirea clară a implicării sistemice în contextul infecției cu VHB.

Concluzii

La copii, anumite manifestări extrahepatice asociate infecției cu VHB pot precede diagnosticul hepatitei virale propriu-zise, determinând inițierea corticoterapiei în lipsa unei suspiciuni etiologice virale. Totuși, administrarea exclusivă a imunosupresoarelor, fără terapie antivirală concomitentă, poate favoriza replicarea virală activă, agrava statusul hepatic și favoriza complicațiile sistemice. Prin urmare, suspiciunea precoce a etiologiei virale și instituirea promptă a terapiei antivirale sunt esențiale în vederea controlului eficient atât al procesului imunopatologic, cât și al încărcăturii virale.

Cele mai frecvente manifestări extrahepatice raportate la copii au fost cele renale și cutanate, care par să aibă un prognostic favorabil la această categorie de vârstă.

Vaccinarea anti-HBV constituie pilonul principal în prevenția infecției cu VHB, având o eficacitate do-

vedită în protejarea atât a populației pediatrice, cât și a adulților. Pe lângă prevenirea infecției hepatice, vaccinarea contribuie indirect la scăderea incidenței manifestărilor extrahepatice, deoarece multe dintre acestea sunt determinate de prezența și persistența virală cronică și de activarea imună continuă.

Bibliografie

1. CDC. Hepatitis B Surveillance. April 4, 2024. Disponibil la: <https://www.cdc.gov/hepatitis-surveillance-2022/about/index.html>
2. Organization WH. Hepatitis B: country profile 2020. Disponibil la: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290616986>
3. INDOLFI, G., EASTERBROOK, P. et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. In: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019, Jun;4(6):466-476. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1.
4. KRAMVIS, A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. In: *Rev Med Virol*. 2016, Jul;26(4):285-303. doi: 10.1002/rmv.1885.
5. ROMA, K. et al. A review of the systemic manifestations of hepatitis B virus infection, hepatitis D virus, hepatocellular carcinoma, and emerging therapies. In: *Gastro Hep Advances*. 2024, 3, no. 2: 276-291.
6. SHEENA, B.S. et al. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. In: *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2019, Volume 7, Issue 9, 796 – 829.
7. MAZZARO, C. et al. Extrahepatic Manifestations of Chronic HBV Infection and the Role of Antiviral Therapy. In: *Journal of Clinical Medicine*. 2022, 11, no. 21: 6247. doi.org/10.3390/jcm11216247.
8. PENAGOS, L., CALLE, L., SANTOS, O. Extrahepatic manifestations of hepatitis B. In: *Revista colombiana de Gastroenterología*. 2016, 31, no. 3: 283-287.
9. CHUGH, A. et al. Viral hepatitis in children: a through E. In: *Pediatric annals*. 45, no. 12 (2016): e420-e426.
10. BROWN, E. Glomerular Diseases Associated with Hepatitis B and C Infection, Pediatric. Springer, Cham. In: *Glomerulonephritis*, 2019, pp. 499-507.
11. JARYAL, A., VIVEK, K., VISHAL, S.H. Renal disease in patients infected with hepatitis B virus. In: *Tropical Gastroenterology*. 2015, 36, no. 4: 220-228.
12. BUSARA, S., CHAISRIMANEEPAN, N., MENDÓZA, R., NUGENT, K. Burden, Outcome, and Comorbidities of Extrahepatic Manifestations in Hepatitis B Virus Infections. In: *Viruses* 16, 2024. no. 4: 618. doi.org/10.3390/v16040618.
13. ASINOB, A.O., ADEMOLA, A.D., OKOLO, C.A. et al. Kidney disease in hepatitis B surface antigen-positive children: experience from a centre in south-west Nigeria and a review of the Nigerian literature. In: *Paediatr Int Child Health*. 2018 Feb;38(1):16-22. doi: 10.1080/20469047.2016.1251532.
14. BALWANI, M. R. et al. Hepatitis B and Kidney Diseases. In: *J Urol Ren Dis*, 2016, J108.
15. SHAH, A.S., DEEPAK, N.A. Spectrum of hepatitis B and renal involvement. In: *Liver International*. 2018, 38, no. 1 (2018): 23-32.
16. AGRWAL, S., MANTAN, M., AGRAWAL, A., BATRA, V.V. Chronic Hepatitis B and Nephrotic Syndrome in Children: Treatment Outcomes. In: *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2022 Jan-Feb;33(1):210-215. doi: 10.4103/1319-2442.367818.
17. MORONI, G. et al. Secondary membranous nephropathy. A narrative review. In: *Frontiers in Medicine*, 7, 2020: 611317.
18. WANG, R. et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of hepatitis B associated membranous nephropathy and idiopathic membranous nephropathy complicated with hepatitis B virus infection. In: *Scientific Reports*, 2021, 11, NO. 1: 18407.
19. YUE, Y. et al. A meta-analysis of antiviral therapy for hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. In: *PLoS One*, 2016, 11, no. 9: e0160437.
20. WENDERFER, S.E. Viral-associated glomerulopathies in children. In: *Pediatr Nephrol*, 30, 1929–1938 (2015). doi.org/10.1007/s00467-015-3057-y
21. WEI, J. et al. Relationship between serum DNA replication, clinicopathological characteristics and prognosis of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis with severe proteinuria by lamivudine plus adefovir dipivoxil combination therapy. In: *Biomedical and Environmental Sciences*, 2015, 28, no. 3: 206-213.
22. COZZANI, E., HERZUM, A., BURLANDO, M., PARODI, A. Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV. In: *Ital J Dermatol Venerol*. 2021 Feb;156(1):5-12. doi: 10.23736/S2784-8671.19.06488-5.
23. JUI-WEN, Y., HSING-SAN, Y., CHAO-CHUN, Y. Dermatological diseases associated with Hepatitis B virus infection. In: *Dermatologica Sinica* 38(3):p 142-150, Jul-Sep 2020. | DOI: 10.4103/ds.ds_25_20
24. LEUNG, A.K.C., SERGI, C.M., LAM, J.M., LEONG, K.F. Gianotti-Crosti syndrome (papular acrodermatitis of childhood) in the era of a viral recrudescence and vaccine opposition. In: *World J Pediatr*. 2019 Dec;15(6):521-527. doi: 10.1007/s12519-019-00269-9.
25. NEWMAN, C.C., POTERUCHA, J.J., „24 Hepatitis Viruses.” Mucocutaneous Manifestations of Viral Diseases: An Illustrated Guide to Diagnosis and Management. (2016): 466.
26. AKHTER, A., SAID, A. Cutaneous manifestations of viral hepatitis. In: *Curr Infect Dis Rep*. 2015 Feb;17(2):452. doi: 10.1007/s11908-014-0452-7. PMID: 25809574.
27. KOLKHIR, P., PEREVERZINA, N., OLISOVA, O., MAURER, M. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: In: *A systematic review. Allergy* 73, no. 10 (2018): 1946-1953.
28. NWABUKO, OGBONNA & EKE, RANSOME. Hepatic-related hematologic disorders in children. In: *International journal of child health and human development*. 2020, 13. 21-32.

Autor corespondent:

Marina Guitu, Departamentul Pediatrie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37368513608,
e-mail: guitu.marina30@gmail.com