

UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

FACULTATEA DE MEDICINA GENERALĂ



***INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ LA
COPIL, STUDII PENTRU AMELIORAREA
DIAGNOSTICULUI, PROGNOSTICULUI ȘI
TRATAMENTULUI***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ULMEANU CORIOLAN EMIL

Student Doctorand:

DR. GRAMA ALINA

2019

CUPRINS

INTRODUCERE	3
PREZENTAREA GENERALĂ A TEZEI	5
STUDIUL I: ETIOLOGIA IHA LA COPIL	7
STUDIUL II: IHA DE CAUZĂ TOXICĂ LA COPIL	13
STUDIUL III: FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN IHA LA COPIL	16
STUDIUL IV: MARKERI DE PROGNOSTIC ÎN IHA LA COPIL	18
STUDIUL V: PROTOCOL DE MANAGEMENT AL COPILULUI CU IHA	22
CONCLUZII FINALE ȘI ORIGINALITATEA TEZEI	32
BIBLIOGRAFIE	38
ARTICOLE PUBLICATE.....	41

INTRODUCERE

Insuficiența hepatică acută (IHA) este o afecțiune rară în patologia pediatrică dar cu mortalitate crescută (50%) în ciuda terapiei medicale optime dar în absența transplantului hepatic de urgență [1]. Cauzele de IHA la copil sunt diferite de cele ale adultului și variază în funcție de vârsta copilului. Dacă la nou-născut și sugar sunt mai frecvente cauzele infecțioase și bolile de metabolism, la copilul mare și adolescent, pe lângă etiologiile virale sunt implicate cauzele toxice, autoimune și boala Wilson. În ciuda numeroaselor investigații care se pot face în prezent, mai mult de 45% din cazurile de IHA la copil rămân de etiologie necunoscută [2-6].

În anul 1970, Davidson și Trey au definit pentru prima dată termenul de IHA la copil ca un sindrom reversibil, caracterizat prin degradarea rapidă a funcției hepatice la un copil fără o suferință hepatică preexistentă și care asociază encefalopatie hepatică (aparută la mai puțin de 8 săptămâni de la debutul bolii) [7]. În anul 1999, o echipă multidisciplinară alcătuită din 24 de cercetători din SUA, Canada și Europa (hepatologi, imunologi, anatomopatologi, geneticieni și experți în biologie moleculară) pun bazele unui grup de studiu numit **PALF** (Paediatric Acute Liver Failure Group), care da o nouă definiție Insuficienței Hepatice Acute la copil, utilizată ulterior în întreaga lume [8].

*În prezent, IHA la copil este definită după criteriile **PALF**, ca un sindrom caracterizat prin absența unei afecțiuni cronice hepatice, coagulopatie hepatică necorectabilă după administrarea parenterală de vitamina K și INR (International Normalised Ratio) 1,5-1,9 în prezența encefalopatiei hepatice sau INR >2,0 în absența encefalopatiei hepatice [9].*

După hepatitele virale, injuria hepatică indusă de droguri și toxice reprezintă cea mai frecventă cauză de IHA la copil (20-25% din cazuri) în Europa și SUA. Cele mai importante toxice implicate sunt ciupercile (*Amanita Phalloides*) și medicamentele (paracetamol, acid valproic, tuberculostatice, etc) [10-12]. Managementul cazurilor de IHA la copil implică o echipă multidisciplinară (pediatru, hepatolog, nefrolog pediatru, anestezist) iar monitorizarea acestor cazuri ar fi ideal să se facă într-un departament de terapie intensivă. Cele mai importante aspecte în IHA la copil sunt stabilirea cât mai precoce a cauzei ce a dus la injuria hepatică, instituirea rapidă a măsurilor terapeutice suportive sau specifice și transferul pacientului în timp util către un centru de transplant hepatic atunci când situația o impune. Cunoașterea posibilei cauze care a dus la distrucția hepatică joacă un rol primordial în gestionarea copilului cu IHA. Aceasta deoarece aceștia pot beneficia de terapii specifice

care reprezintă o variantă eficientă în contextul urgenței (diete specifice în bolile de metabolism, chelator de cupru în boala Wilson, administrarea de antidoturi, dializa hepatică, hemoperfuzie sau plasmasepararea în ingestia de toxice) [11,12]. Cu toate acestea, în multe cazuri transplantul hepatic reprezintă singura opțiune salvatoare, criteriul timp devenind în aceste condiții unul din aspectele primordiale în supraviețuirea pacienților cu IHA. Un diagnostic rapid, o evaluare corectă a gravității cazului atât clinic, cât și prin determinarea parametrilor biologici uzuali, calcularea scorurilor de prognostic sau chiar dozarea de markeri noi, stau la baza unei posibile evoluții favorabile a acestor cazuri, prin prisma transferului în timp util către un centru specializat în efectuarea transplantului hepatic.

PREZENTAREA GENERALĂ A TEZEI

Insuficiența hepatică acută este o patologie cu particularități deosebite la vârsta pediatrică, cu potențial de severitate crescută și cu evoluție fatală, în unele cazuri, în lipsa posibilității efectuării transplantului de urgență.

Obiectivul acestei lucrări a fost evidențierea severității posibile a acestei patologii și dificultățile cu care ne confruntăm în fața copiilor cu afectare hepatică severă prin particularitățile specifice vârstei. Astfel, mi-am propus să realizez o analiză amănunțită în ceea ce privește etiologia, caracteristicile demografice, profilul clinic și paraclinic, factorii de prognostic și evoluția copiilor cu IHA, obiectivul fiind depistarea factorilor de prognostic în afectarea hepatică severă la pacienții pediatrici.

Partea de cercetări personale a fost structurată în 4 studii. Primul studiu este un studiu bicentric, retrospectiv și prospectiv, pe o perioadă de 7 ani, fiind incluși 161 copii care au fost diagnosticați cu IHA și care au fost internați/monitorizați pe secțiile de Gastroenterologie, Toxicologie sau Terapie Intensivă din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Grigore Alexandrescu" București sau din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca. Am analizat etiologia, caracteristicile demografice, clinice, paraclinice și evolutive ale copiilor cu IHA precum și rolul principalelor metode terapeutice utilizate în aceste cazuri. Obiectivul acestui studiu a fost determinarea principalilor factori determinanți ai evoluției nefavorabile și evidențierea particularităților specifice vârstei astfel încât cunoașterea acestora să permită un diagnostic rapid, recunoașterea în timp util a cazurilor cu potențial fatal precum și un management rapid și ținut în funcție de etiologie (evaluarea promptă a cazurilor care necesită transplant hepatic de urgență).

Injuria hepatică produsă de toxice reprezintă cea mai frecventă cauză de IHA la copil în țările dezvoltate, dar și în țara noastră [13]. Din acest motiv am considerat util să investigăm în cel de-al doilea studiu incidența și epidemiologia IHA de cauză toxică la copil, principalele substanțele incriminate în hepatotoxicitate precum și factorii care prezic posibila evoluție nefavorabilă a unui caz cu IHA toxică. Pentru aceasta am analizat retrospectiv și prospectiv 123 de copii care au dezvoltat IHA secundar consumului de toxice și care au fost internați pe secția de Toxicologie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca: copiii care au prezentat IHA secundar consumului de ciuperci (2004-2018) și copiii care au prezentat IHA secundar ingestiei de medicamente (2012-2018).

În cel de-al treilea studiu am analizat utilitatea scorurilor de prognostic folosite până în prezent în practică pentru prognosticul evoluției IHA. Rolul acestora este de a oferi o

privire de ansamblu asupra potențialului evolutiv al unui caz și de a înlesni decizia clinicianului în privința necesității sau nu a transferului pacientului către un centru specializat în efectuarea transplantului hepatic. În acest scop am analizat utilitatea criteriilor Kings College și a scorului PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) la copilul <12 ani, respectiv scorul MELD (Model for End-Stage Liver Disease) la cel peste 12 ani, dar și a scorului Nazer în cazul pacienților cu boală Wilson. Am analizat rolul acestor scoruri în prognosticul evoluției IHA la copil, în funcție de etiologia IHA și de categoria de vârstă.

Al patrulea studiu cuprinde o analiză asupra utilității folosirii unor noi markeri de prognostic în IHA la copil. Majoritatea studiilor din literatură privind acești markeri se referă la adulții cu IHA. Conform acestor studii există diferențe semnificative între nivelul acestor markeri la pacienții care au decedat sau au necesitat transplant hepatic de urgență comparativ cu cei care au supraviețuit, ceea ce arată rolul în predicția evoluției nefavorabile a bolnavului cu IHA. În absența datelor cu privire la utilitatea acestor markeri în IHA la copil, am analizat posibilitatea lor utilizare și în populația pediatrică. Pentru aceasta am inclus în studiu 40 de copii cu IHA și 30 de copii fără patologie hepatică, analizând utilitatea a trei markeri serici în prognosticul evoluției IHA: Gc-globulin (proteina ce leagă vitamina D), interleukina-6 (IL-6) și alfa-fetoproteina (AFP). De asemenea, am analizat nivelul factorilor de coagulare V și VII ca factori de prognostic al evoluției IHA la copil. Deși evaluarea factorilor V și VII nu se efectuează de rutină, în ultimii ani au început să facă parte din panelul de investigații al copilului cu IHA formă severă, dovedindu-și utilitatea în prognostic. Deși în literatură există studii cu privire la utilitatea și necesitatea dozării acestor factori la pacienții cu IHA, o astfel de analiză nu a fost realizată încă la copii cu IHA din România.

În ultima parte a tezei am prezentat un protocol de investigații și tratament al copilului cu IHA. Este o propunere de urmărire corectă a pacienților pediatrici diagnosticați cu IHA, care să permită o abordare diagnostică și terapeutică cât mai rapidă și mai eficientă a acestor copii.

Având în vedere importanța pe care o are bună cunoaștere a factorilor de prognostic nefavorabil, urmărirea cu rigurozitate a unor protocoale corect elaborate pentru copiii cu IHA, bazate pe ultimele ghiduri elaborate, poate fi crucială pentru salvarea acestor copii. Nu în ultimul rând, trebuie precizată importanța muncii în echipă în astfel de situații (pediatru, hepatolog, nefrolog, medic anestezișt, urgentist sau chirurg specializat în transplant hepatic, etc).

STUDIUL I: ETIOLOGIA IHA LA COPIL

Studiul de față are ca scop analiza etiologiei, caracteristicilor demografice, clinice, paraclinice și evolutive ale copiilor cu IHA, evidențierea factorilor de prognostic și a principalelor metode terapeutice utilizate în aceste cazuri. Toate acestea pentru a obține noi informații care să ne ajute pe viitor pentru un diagnostic prompt, o evaluare rapidă a cazurilor grave și cu potențial fatal și o intervenție terapeutică precoce și ținută în funcție de etiologie.

Obiectivele principale ale acestui studiu sunt identificarea principalilor agenți etiologici ai IHA la copil, analiza caracteristicilor demografice, identificarea unor factori de prognostic în funcție de etiologie, tablou clinic sau investigații de laborator de la momentul internării și stabilirea principalelor cauze de IHA la copil în funcție de vârsta acestuia și caracteristicile evolutive ale acestor pacienți.

Este un studiu retrospectiv și prospectiv, efectuat pe o perioadă de 7 ani în două centre universitare cu specific pediatric din țara noastră. Lotul de studiu a fost alcătuit din pacienți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, internați cu diagnosticul de Insuficiență Hepatică Acută (IHA) pe una din secțiile de Gastroenterologie, Toxicologie sau Terapie intensivă din cadrul *Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Grigore Alexandrescu" din București* și din cadrul *Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii din Cluj-Napoca*. Toate cazurile analizate au îndeplinit criteriile PALF de IHA fie la momentul internării, fie în evoluție pe parcursul internării, fiind excluse cazurile care nu au îndeplinit pe deplin aceste criterii.

În perioada 1 ianuarie 2012 – 31 decembrie 2018, pe Secțiile de Gastroenterologie, Toxicologie sau Terapie Intensivă ale Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” și a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca au fost urmăriți 161 copii cu diagnosticul de IHA. Distribuția cazurilor pe cele două centre a fost aproximativ egală, iar media anuală a fost de aproximativ 23 cazuri/an. Nu am insistat pe comparația dintre cele două centre deoarece motivul pentru care am ales ca acest studiu să fie bicentric a fost accesul la un lot mai extins de pacienți, pentru a obține rezultate cât mai reprezentative statistic.

Cauzele de IHA la copil variază în funcție de vârstă, acesta fiind motivul pentru care am analizat etiologia în lotul de studiu pe 4 categorii de vârstă: nou-născut (0-1 lună), sugar (1-12 luni), copil (1-14 ani) și adolescent (14-18 ani). În funcție de acestea am identificat vârful incidenței IHA la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 14 ani (n=80; 49,68%), urmat de perioada de adolescent (39 cazuri, 24,22%) și mai apoi de pacienții de vârstă mică: 42 cazuri (26,08%) dintre care 31 de sugari (19,25%) și 11 nou-născuți (6,83%).

La categoria cea mai mică de vârstă (**0-1 lună**) au fost urmăriți 11 nou-născuți care au fost diagnosticați cu IHA, principalele etiologii fiind: infecțiile (6 cazuri), bolile de metabolism (4 cazuri) și mecanismul autoimun (1 caz). Etiologia infecțioasă a fost asociată cu greutatea mică la naștere, prematuritatea și efectuarea de manopere invazive în cazul infecțiilor bacteriene (cateterizare venei ombilicale, suport respirator). Au fost 4 nou-născuți cu infecție sistemică cu germeni Gram negativi (*Klebsiela pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*) și 2 cazuri de infecție congenitală cu citomegalovirus (CMV), respectiv Herpes simplex virus tip 1. Bolile de metabolism au reprezentat a doua cauză de IHA la nou-născut (3 cazuri de galactozemie și un pacient cu hemocromatoză neonatală), iar pe locul 3 s-a situat patologia autoimună, reprezentată de o fetiță în vârstă de 2 săptămâni care a dezvoltat tabloul unei hepatite autoimune severe cu elemente de lupus neonatal (anticorpi ANA și anti-Ro pozitivi), mama fiind cunoscută cu HAI tip 1 necontrolată medicamentos.

Mortalitatea în rândul acestor copii a fost mare ($n=7$; 63,63%), 3 cazuri secundar infecțiilor și bolilor de metabolism și un caz, cel al nou-născutului provenit din mamă cu HAI. Este categoria de vârstă din lotul nostru cu cea mai mare mortalitate cel mai probabil datorită vârstei mici a pacienților, greutății mici, mai ales în cazul prematurilor, resurselor de apărare limitate sau severității afecțiunilor care pot determina IHA la această categorie de vârstă (infecții sistemice severe sau boli de metabolism). O altă cauză este numărul redus de cazuri care beneficiază de transplant hepatic de urgență la această vârstă mică. Din lotul nostru un singur caz a beneficiat de transplant hepatic de urgență în străinătate la vârsta de 5 săptămâni, copilul fiind internat în Clinica Pediatrie 2 Cluj cu tabloul de IHF de etiologie necunoscută.

La grupa de vârstă **1-12 luni**, au fost 35 sugari internați cu diagnosticul de IHA. Analiza etiologiei a pus în evidență două cauze principale ale suferinței hepatice: infecțiile (54,28%) și bolile de metabolism (32%). Mortalitatea la această categorie de vârstă a fost de 45,71% (16 cazuri). Au fost 19 copii cu vârsta cuprinsă între 1-12 luni, care au dezvoltat IHA secundar infecțiilor sistemice (virale sau bacteriene), 6 dintre aceștia prezentând evoluție nefavorabilă (17,14%) și 11 sugari cu boli de metabolism, dintre care 7 (20%) au decedat. În 14% din cazuri etiologia IHA nu a putut fi încadrată. Cele mai frecvente cauze infecțioase au fost citomegalovirusul (CMV), virusul herpes simplex 1 (HSV), echovirusul sau virusul hepatitic B (HBV), iar dintre agenții bacterieni: enterococul și bacilii Gram negativi (*Klebsiela pneumoniae*, *Escherichia Coli*, *Proteus*). Dintre cei cu boli de metabolism au fost 2 cazuri de galactozemie, respectiv intoleranță ereditară la fructoză, 3 sugari cu tirozinemie și 5 copii cu boală mitocondrială.

La grupa de vârstă **1-14 ani** s-au înregistrat cele mai multe cazuri de IHA (76 cazuri), fiind grupa de vârstă cu cele mai multe cazuri, dar și cu intervalul de vârstă studiat cel mai mare (13 ani). Dintre acestea, 17 au prezentat evoluție nefavorabilă (22,36%).

Spectrul etiologiilor se extinde la această categorie de vârstă, conturându-se noi cauze cum ar fi toxicele sau hepatitele autoimune. Hepatitele toxice reprezintă principala cauză de IHA la această vârstă (n=38; 46,34%), pe locul doi clasându-se etiologia infecțioasă (n=16; 19,51%), urmate de hepatitele autoimune (n=10; 12,19%) și bolile de metabolism (n=8; 19,75). Cele mai comune toxice implicate au fost: albendazolul (n=14; 36,84%), ciupercile și paracetamolul (n=10; 26,32%), acidul valproic (n=2; 5,26%), respectiv izoniazida și colchicina (n=1; 2,63%). Cauzele metabolice au fost reprezentate de 5 copii cu boală Wilson și 3 cu boli mitocondriale, iar infecțiile au determinat 19 cazuri de IHA. Germenii Gram negativi (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Escherichia Coli*) s-au dovedit a fi responsabili de injuria hepatică severă în 6 din cazuri, 4 din acestea cu evoluție nefavorabilă. Virusul Epstein Barr (VEB) a fost implicat în 6 cazuri de hepatită ce a evoluat cu IHA, 4 dintre acestea cu evoluție autolimită, iar două s-au complicat cu anemie aplastică secundară. Mortalitatea la această categorie de vârstă a fost de 22,36 % (17 pacienți).

În perioada studiului au fost internați 39 de copii cu vârsta cuprinsă între **14-18 ani** care au dezvoltat IHA. Principalele cauze de afectare hepatică severă au fost ingestia de ciuperci și medicamente (n=26; 66,67%), bolile autoimune, boala Wilson (n=4; 10,26%) și cauzele infecțioase (n=3; 7,69%). Într-o proporție de 5% (n=2) etiologia a rămas necunoscută. Evoluția a fost nefavorabilă în 28,20% din aceste cazuri (n=11), majoritatea (n=6) secundare consumului de substanțe toxice: 3 adolescenți care au consumat ciuperci culese din pădure, 2 care au ingerat colchicină în scop suicidal (>50 mg/doză) și 1 caz de supradozaj voluntar de paracetamol (760 mg/kg/doză). Au mai evoluat nefavorabil 3 copii cu boală Wilson fulminantă (2 transplantați și 1 deces) și 2 cazuri de IHA secundară infecțiilor.

Datele de literatură în ceea ce privește etiologia IHA la copil diferă de la o țară la alta, variind în funcție de zonele geografice și de condițiile socio-economice. Analiza etiologiei pe întreg lotul de studiu (n=161) a relevat că principalele cauze de IHA la copil au fost **toxicele** (n=64; 39,75%), reprezentate de ciuperci (n=13; 20,31%) și medicamente (n=51; 79,69%). Dintre medicamente paracetamolul a fost cel mai adesea implicat (n=27), urmat de albendazol (n=16), izoniazidă (n=3), colchicină (n=2), și fluconazol (n=1). Ciupercile au fost responsabile de 20,31% din cauzele de IHA toxică, un lucru îmbucurător, având în vedere că în deceniul trecut au reprezentat principala cauză de IHA la copil și una din cauzele

majore de deces, cu o mortalitate ce depășea 50%. Cu toate că nu au fost incluse infecțiile cu virus A (cauză frecventă de IHA în țara noastră dar care nu a fost inclusă în studiu datorită faptului că aceste cazuri sunt urmărite în Clinicile de Boli Infecțioase), **etiologia infecțioasă** a reprezentat o cauză importantă de IHA în lotul nostru (n=41; 25,46%). Au fost 23 de cazuri secundare infecțiilor bacteriene (65,71%) și 18 cazuri (43,90%) secundare infecțiilor virale. Dintre virusuri au fost responsabili pentru IHA: VEB (n=7), CMV (n=5), Herpes-virus (n=4) respectiv VHB și Echovirus (n=1). Pentru o analiza mai corectă a **cauzelor metabolice** am împărțit această etiologie în două categorii: boala Wilson și erorile înnăscute de metabolism. În prima categorie am inclus 9 copii cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani, iar în a doua categorie s-au încadrat 18 copii cu vârste cuprinse între 3 zile și 4 ani. Aceștia din urmă au fost diagnosticați cu boală mitocondrială (n=7), galactozemie (n=4), intoleranța ereditară la fructoză (n=2) sau hemocromatoză neonatală (n=2). În lotul nostru, din cele 9 cazuri de boala Wilson cu debut fulminant (majoritatea asociind anemie hemolitică severă sau injurie renală acută), 4 au evoluat favorabil. Celelalte au evoluat nefavorabil, 2 beneficiind de transplant hepatic de urgență și 3 evoluând cu deces. În toate aceste 5 cazuri s-au efectuat și metode epurare extracorporeală. **Etiologia imună** (9,31%) a fost reprezentată de 15 cazuri care au dezvoltat forme severe de hepatită secundar injuriei produse de sistemul imun, dintre care 14 copii cu hepatită autoimună tip 1 sau 2 și un nou-născut prevenit din mamă cu hepatită autoimună și care a dezvoltat afectare hepatică severă cu elemente de lupus neonatal. În 13 cazuri (8,07%) etiologia IHA a rămas **necunoscută** iar în cazul unei paciente în vârstă de 2 ani, biopsia hepatică a stabilit diagnosticul de sindrom de obstrucție sinusoidală, acesta fiind unicul caz de IHA de etiologie **vasculară** din lotul nostru.

Vârsta medie a pacienților din lotul de studiu a fost de $7,66 \pm 8,18$ ani (între 2 săptămâni și 17 ani și 11 luni). Vârsta medie a fetelor în lotul de studiu a fost de $8,53 \pm 6,26$ ani, mai mare decât cea a băieților de $6,60 \pm 5,96$ și nu s-a decelat diferențe semnificative în ceea ce privește mediul de proveniență. Repartiția cazurilor în funcție de sexul pacientului a evidențiat o incidență ușor mai mare a cazurilor de IHA în rândul fetelor (54,65%) și o asociere semnificativă statistic între sexul feminin și etiologia autoimună (n=14; 93,33%), toxice (n=41; 64,06%) sau boala Wilson (n=5; 55,55%) (p=0.00061).

Din analiza modalității de debut al IHA la copil se relevă faptul că simptomatologia poate fi nespecifică și variază în funcție de etiologie. Dintre manifestările generale, cele mai frecvente au fost simptomele gastrointestinale (26%) și icterul sclero-tegumentar (25%), urmate fiind de manifestări neurologice (15%), ascită (12%) sau manifestări hemoragipare în 9% din cazuri. Icterul a fost prezent mai ales în bolile de metabolism, fiind un simptom

frecvent întâlnit la copilul cu IHA (n=76; 47,20%) iar manifestările neurologice au fost întâlnite în 48 cazuri (29,81%), majoritatea boli de metabolism sau toxice. Chiar dacă prin definiție toate cazurile analizate au asociat coagulopatie, manifestările hemoragice au fost întâlnite în 31 cazuri (19,25%), majoritatea asociate predominant bolilor de metabolism și etiologiei infecțioase, la care și ascita este un simptom mai frecvent întâlnit (n=40). Injuria renală acută (n=31; 19,25%) a fost asociată agenților etiologici cu potențial nefrototoxic (ciuperci, medicamente) și cauzelor infecțioase.

Analiza probelor biochimice cu specific hepatic la copiii din lotul de studiu a decelat valori medii ale transaminazelor de 1228,29 UI/dL pentru ASAT și 931,18 UI/dL pentru ALAT, o bilirubină totală medie de 6,06 mg/dL cu bilirubina directă de 4,55 mg/dL, iar funcția de sinteză a fost reprezentată de o valoare medie a INR de 2,89 și a albuminei de 3,17 g/Dl. Dacă în cazul transaminazelor nu există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește media acestora în prima zi de internare ($p > 0,05$) și etiologia IHA, în cazul bilirubinei totale și directe, valoarea medie a acestora este semnificativ mai mare în bolile de metabolism comparativ cu celelalte etiologii, cel mai probabil frecvenței asocieri între unele dintre aceste afecțiuni (galactozemie, boală Wilson) și anemia hemolitică non-imună ($p = 0,0013$). În sprijinul acestei ipoteze vin și rezultatele obținute la analiza valorii medii a hemoglobinei în momentul internării, care a fost semnificativ mai mică în bolile de metabolism comparativ cu celelalte etiologii ($p = 0,0003$). O altă constatare semnificativă a fost afectarea mai severă a funcției de sinteză hepatică la momentul internării întâlnită tot în bolile de metabolism comparativ cu celelalte etiologii. Astfel, valoarea medie a INR este semnificativ mai mare ($p = 0,00006$), iar valoarea medie a albuminei mai mică ($p = 0,0013$) în IHA de cauză metabolică comparativ cu celelalte cauze de IHA. Este o observație evocatoare pentru gravitatea acestor afecțiuni metabolice și pentru potențialul lor rapid fatal.

În lotul studiat, măsurile nespecifice de susținere a funcției hepatice s-au aplicat în toate cele 161 de cazuri cu IHA. În toate cazurile de toxicitate secundară ingestiei de Paracetamol s-a folosit antidot N-ACC, iar intoxicațiile cu ciuperci au beneficiat de administrarea de Penicilină în doze mari (1mil/kg). În 21 de cazuri s-au efectuat metode de epurare extra-corporeală (dializă hepatică în 4 cazuri, hemoperfuzie pe coloană de cărbune activ în 10 cazuri și plasmaseparare în 7 cazuri). Etiologia cazurilor de IHA care au beneficiat de metode de epurare a fost boala Wilson (2 cazuri) și toxicele (19 cazuri). Cel mai frecvent s-a utilizat hemoperfuzia pe coloană de cărbune activ: 2 copii cu supradozaj de acid valproic și unul de colchicină, 5 copii cu intoxicație cu ciuperci. Copiii cu boală Wilson și 3 cazuri de intoxicație cu ciuperci au beneficiat de dializă hepatică (MARS); au fost 2 cazuri de

toxicitate la izoniazidă pentru care s-a efectuat hemodiafiltrare, iar plasmasepararea a fost folosită pentru alți 3 copii cu intoxicație cu ciuperci.

Din cei 161 copii urmăriți în studiul nostru, 34,16% au evoluat nefavorabil. S-au înregistrat 52 de decese și 3 cazuri care au beneficiat de transplant hepatic de urgență. Cele mai frecvente cauze de deces au fost infecțiile și bolile de metabolism, care au determinat 52 de decese (62% din numărul total de decese). Cele mai multe cazuri care au evoluat nefavorabil s-au înregistrat la grupele de vârstă nou-născut și sugar. Au fost 7 nou-născuți care au decedat (mortalitate de 63,63%) și unul care a beneficiat de transplant hepatic de urgență. La categoria sugarilor mortalitatea a fost de 45,71 % (n=16), principalele cauze fiind infecțiile și bolile de metabolism. La categoria de vârstă 1-14 ani s-au înregistrat 17 cazuri care au evoluat nefavorabil (mortalitate de 22,36%), multe secundare infecțiilor, bolilor mitocondriale sau cauzelor toxice. Dintre adolescenți, din 39 de cazuri care au dezvoltat IHA, 13 au evoluat nefavorabil, înregistrându-se 11 decese (28,20%) și 2 cazuri (5.12%) care au beneficiat de transplant hepatic de urgență (2 adolescente cu boală Wilson fulminantă).

Am analizat, în ultima parte a acestui studiu, principalii factori care au influențat evoluția cazurilor cu IHA și după cum ne așteptam, etiologia și vârsta la care a debutat injuria hepatică acută au influențat semnificativ prognosticul acestor cazuri. Cauzele metabolice și infecțioase, precum și vârsta mică (nou-născut, sugar), au fost categoriile care s-au asociat cu formele cele mai severe de boală. Și encefalopatia hepatică s-a dovedit a fi un alt important factor de prognostic în studiul nostru. Astfel, 62,22% din pacienții care au prezentat manifestări neurologice la internare au decedat, față de doar 20,69% din cei fără comă. De asemenea mortalitatea în rândul pacienților ce prezentau hiposodemie la internare a fost semnificativ mai mare (49,21%) față de cei care nu au prezentat scăderea nivelului seric al sodiului (21,43%). Un alt factor analizat și identificat a avea rol potențial de agravare a evoluției IHA a fost injuria renală acută care a fost prezentă la 65% dintre cei care au decedat comparativ cu 21,49% dintre cei care nu au prezentat IRA, dar au avut evoluție nefavorabilă. În paralel cu aceasta, acidoza metabolică a întunecat și ea prognosticul celor care la momentul internării asociau această complicație, fiind prezentă la 40.82% din cazurile care au decedat, comparativ cu doar 19,05% dintre cei care au decedat fără a prezenta această complicație.

STUDIUL II: INSUFICIENȚA HEPATICĂ DE CAUZĂ TOXICĂ LA COPIL

Injuria hepatică produsă de toxice reprezintă una din cele mai frecvente etiologii ale IHA la copil, cu o prevalență cuprinsă între 20 și 25%. Cele mai importante cauze sunt intoxicațiile cu ciuperci și medicamentele (paracetamol, acid valproic, albendazol, carbamazepină sau medicația tuberculostatică) [9]. **Amanita phalloides** este responsabilă de aproximativ 90% dintre decesele asociate ingestiei de ciuperci, toxicitatea acesteia fiind datorată amatoxinei [14]. **Medicamentele** pot determina afectare hepatică severă prin mai multe mecanisme: efect dependent de doză (paracetamol, halotan), reacție idiosincrazică (albendazol, izoniazidă, antibiotice, AINS) sau reacție sinergică (amoxicilina-acid clavulanic, trimetoprim-sulfametoxazol) [15].

Scopul acestui studiu a fost să analizăm principalele cauze de hepatotoxicitate severă la copiii din regiunea de Nord-Vest a României și efectele pe care acestea le produc. Ne-am propus să evidențiem caracteristicile demografice, clinice, paraclinice și evolutive ale IHA de cauză toxică la copil și să punctăm particularitățile acestei etiologii. Am analizat retrospectiv și prospectiv datele existente în foile de observație ale copiilor care au fost spitalizați cu IHA secundară ingestiei de ciuperci și substanțe toxice în Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii Cluj-Napoca. Deoarece nu am avut acces la toate foile de observație ale pacienților internați cu ingestie de medicamente în perioada anterioară anului 2012, perioadele analizate au fost diferite: ianuarie 2000 - decembrie 2018 pentru intoxicațiile cu ciuperci și ianuarie 2012-decembrie 2018 pentru ingestia de medicamente.

În perioada ianuarie 2000 - decembrie 2018 au fost internați în Clinica Pediatrie 2 Cluj-Napoca 89 de copii care au prezentat IHA secundar consumului de ciuperci culese din pădure iar din ianuarie 2012 până în decembrie 2018 au fost urmăriți 34 copii ce au dezvoltat hepatotoxicitate severă secundară ingestiei de medicamente. Vârsta medie în lotul pacienților cu hepatotoxicitate secundară ingestiei de ciuperci a fost de 7.742 ± 3.944 ani, semnificativ mai mică decât vârsta medie în lotul celor cu IHA secundară toxicității medicamentoase (12.3921 ± 4.5938 ani ($p=0.000000$)). În ultimele 2 decenii, 329 de copii au fost internați după ingestie accidentală de ciuperci necomestibile. Dintre aceștia 89 (27.05%) au dezvoltat fenomene de IHA, cu o mortalitate de 51,68% (46 cazuri). Numărul cazurilor a fost mai mare în anii 2001 (25 de cazuri), 2010 (16 cazuri) și 2004 (8 cazuri). Conform datelor de la Agenția Națională de Meteorologie din România, anii 2001, 2004, 2006, 2008 și 2010 au fost cei mai ploioși din ultimii 20 de ani. Ploile au favorizat creșterea și

multiplicarea ciupercilor ceea ce a dus implicit la creșterea numărului mare de cazuri cu hepatotoxicitate severă. Culegerea ciupercilor este un obicei frecvent întâlnit în satele din România, mai ales vara și toamna datorită precipitațiilor abundente din aceste perioade și în perioadele de post. Acestea au fost găsite prin fierbere (tocăniță) în 58% din cazuri, ceea ce favorizează dispersarea toxinelor și afectarea mai multor membri ai familiei. Manifestările de debut în IHA secundară ingestiei de ciuperci au fost reprezentate în primul rând de simptome gastrointestinale (98,87%), encefalopatie hepatică (71,91%) și icter (44,94%). În 38,20% din cazuri, tulburările de coagulare au determinat hemoragii iar 16,85% dintre pacienți au asociat afectarea funcției renale. Printre simptomele mai puțin frecvente menționăm convulsiile (8,98%) și ascita (1,12%). Din fericire, în ultimii ani (2012-2018) numărul de IHA datorate intoxicației cu ciuperci s-a redus semnificativ scăzând implicit și numărul celor care au decedat. Rata mortalității copiilor care au fost internați după ingestie accidentală de ciuperci necomestibile și au prezentat afectare hepatică severă, a fost de 51.68%. Prezența encefalopatiei la momentul internării, nivelul mare al transaminazelor sau bilirubinei, severitatea coagulopatiei, prezența injuriei renale acute sau a dezechilibrelor hidro-electrolitice au fost principalii factori de prognostic negativ la acești pacienți. Tratamentul copiilor care au dezvoltat IHA secundară ingestiei de ciuperci necomestibile a constat în efectuarea de spălături gastrice, perfuzii cu glucoză și electroliți, diuretice și cărbune activat. Pentru cei care au prezentat manifestări de encefalopatie hepatică s-a administrat lactuloză, manitol sau perfuzie arginină. Într-o proporție importantă (81.93%) s-au administrat doze mari de penicilină G (1.000.000 UI/kg/zi) iar în 75.28% s-au efectuat metode de epurare extrarenală. Cel mai frecvent s-a efectuat hemoperfuzie cu membrană cu carbune activ (58,42%), plasmaseparare (7,31%), dar dializa hepatică doar în puține cazuri (2,43%) (Figura III.5-14). În 8,98% din cazuri a fost nevoie de transfuzie cu Masă Eritrocitară (MER) pentru corecția anemiei, iar în 2 cazuri s-a administrat Masă Trombocitară.

Medicamentele reprezintă o cauză importantă de injurie hepatică, reprezentând 10-15% din toate cazurile de IHA la copil [16]. Și în țara noastră este o problema cu care ne confruntăm frecvent, numărul copiilor spitalizați pentru IHA secundară medicamentelor fiind în continuă creștere de la un an la altul. Manifestări clinice de debut în IHA secundară ingestiei de medicamente au fost dominate de simptomele gastrointestinale și icter, mai rar asociindu-se manifestările neurologice, hemoragipare, injuria renală acută sau ascita. Analiza parametrilor specifici hepatici a evidențiat că valoarea medie a transaminazelor și bilirubinei la internare variază în funcție de tipul de medicament care a determinat

hepatotoxicitatea, transaminazele fiind semnificativ mai mari cazul acidului valproic comparativ cu celelalte medicamente, iar valoarea bilirubinei fiind important crescută la cei cu hepatotoxicitate după izoniazidă sau albendazol. În ceea ce privește corelația INR-ului cu etiologia medicamentoasă nu s-au evidențiat diferențe semnificative, excepția fiind colchicina, la care valoarea INR a fost mult peste valoarea medie a celorlalte etiologii.

Paracetamolul, administrat în doze mari, a fost medicamentul cel mai frecvent incriminat în declanșarea IHA la copil. Acest lucru este explicat prin faptul că în România paracetamolul se eliberează fără prescripție medicală, fiind ușor accesibil pentru cei care au scopuri suicidare. Din fericire, administrarea de acetilcisteina (N-ACC) ca antidot în intoxicația cu paracetamol a dus la menținerea unei rate mici a mortalității în aceste cazuri. În studiul nostru au fost 18 copii cu IHA asociată supradozajului de paracetamol, dozele ingerate fiind cuprinse între 160–880 mg/kg/doză. Toate cazurile au supraviețuit datorită prezentării precoce la medic (în primele 1-24 ore de la ingestie) și administrării rapide de N-acetilcisteină (N-ACC). A doua cauză de IHA medicamentoasă a fost secundară administrării de albendazol. Acesta este adesea prescris pentru tratamentul parazitozelor intestinale (suspectate sau dovedite). În Clinica Pediatrie 2 Cluj-Napoca au fost spitalizați în ultimii ani 14 copii care au dezvoltat hepatotoxicitate după albendazol, 11 dintre aceștia cu fenomene severe de IHA dintre care 8 au asociat elemente de autoimunitate (hiper-Ig G sau Ac-ANA). Isoniazida a determinat hepatotoxicitate severă la două cazuri din lotul nostru de pacienți, iar acidul valproic, fluconazolul și colchicina au determinat toxicitate hepatică severă la 3 pacienți.

Principalii factori asociați cu un prognostic prost în lotul de studiu au fost encefalopatia hepatică, valoarea transaminazelor la momentul internării, bilirubinei, INR-ului, dezechilibrele electrolitice sau prezența sindromului de retenție azotată. Encefalopatia hepatică a fost prezentă la toți pacienții care au decedat comparativ cu cei care au supraviețuit (41,86%). Valoarea medie a transaminazelor la internare a fost semnificativ mai mare la pacienții care au decedat comparativ cu cei care au supraviețuit, la fel ca și valoarea bilirubinei (BT,BD) sau INR-ului la internare. Alți parametri care s-au corelat cu prognosticul bolii au fost electroliții serici (sodiu/potasiu) și ureea.

Analiza evoluției cazurilor care au beneficiat de metode de epurare hepatică a identificat o mortalitate mai mare în rândul pacienților care au beneficiat de aceste metode, comparativ cu cei la care tratamentul a fost doar cu Penicilina G și suportiv. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că aceste metode suportive s-au aplicat în special la cazurile foarte grave și doar în scopul epurării substanțelor toxice endogene sau exogene.

STUDIUL III: FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN IHA LA COPIL

Insuficiența hepatică acută (IHA) la copil este o afecțiune severă, cu o mortalitate extrem de mare (50%) în absența transplantului hepatic de urgență [1]. În prezent 10-15% din intervențiile de transplant hepatic la copil sunt secundare IHA [17]. Această intervenție a crescut supraviețuirea și speranța de viață a pacienților cu IHA până la 60-70% [18,19]. Dar operația de transplant este o intervenție chirurgicală dificilă și costisitoare, motiv pentru care se impune o selecție riguroasă și corectă a pacienților eligibili pentru efectuarea acesteia. În acest scop, s-au elaborat mai multe scoruri de prognostic care țin cont fie de parametrii clinici (encefalopatia hepatică), de parametrii de laborator (INR, albumină, bilirubină, factor V), de vârstă sau etiologie. Aceștia au menirea de a facilita decizia clinicianului în ceea ce privește necesitatea intervenției de transplant. Rolul acestor scoruri este să prioritizeze cazurile cu potențial fatal, care necesită transplant hepatic de urgență și să prevenirea efectuarea unei intervenții de transplant hepatic când nu este necesar [20].

Până în prezent s-au descris mai mulți factori de prognostic negativ în evoluția IHA la copil, printre care vârsta <10 ani, infecțiile cu virusuri non A-G, boala Wilson, encefalopatia hepatică de grad III/IV, scăderea bruscă a dimensiunilor ficatului sau a transaminazelor, creșterea marcată a bilirubinei serice, persistența coagulopatiei (INR>4) sau un nivel al factorului V <20% [2,7,10,21]. Totuși nu există un criteriu universal valabil pentru evaluarea prognosticului unui copil cu IHA. În funcție de centrul în care este urmărit copilul cu IHA se utilizează diferite scoruri/criterii de prognostic, cele mai întrebunțate fiind criteriile King's College (utilizate în Marea Britanie și în alte câteva centre din Europa), criteriile Clichy-Villejuif (din Franța), scorurile PELD/MELD utilizate în mai multe centre de transplant din Europa și SUA și scorul Nazer pentru copiii cu Boală Wilson.

Obiectivele acestui studiu au fost să cuantificăm utilitatea scorurilor de prognostic (PELD, MELD, King's College, Nazer) în prezicerea evoluției nefavorabile a unui copil cu injurie hepatică severă. În acest scop am calculat aceste scoruri pentru 161 copii care au fost internați în cele două Clinici de Pediatrie (Cluj și București), scorul PELD aplicându-se pentru 109 copii, iar MELD pentru 52. Pentru cei cu Boală Wilson am calculat în plus scorul Nazer, pentru care am ținut cont de valoarea transaminazelor, bilirubinei, albuminei, de numărul de leucocite și de INR. Valorile PELD/MELD care au fost obținute sau criteriile King's au fost analizate ulterior și corelate cu vârsta pacienților, etiologia IHA sau cu evoluția.

Analiza etiologiei pe întreg lotul de studiu a relevat că principalele cauze de IHA la copil au fost toxicele (40,37%), urmate fiind de cauzele infecțioase (25,45%), metabolice (16,77%) și autoimune (8,69%). În 14 cazuri (8,69%) etiologia a rămas necunoscută. Copiii au avut vârste cuprinse între 2 săptămâni și 17 ani și 11 luni (vârsta medie $7,659 \pm 8,185$).

Valoarea medie a scorului PELD obținut a fost de $16,578 \pm 11,798$ iar a scorurilor MELD și MELD-nou de $3,837 \pm 10,236$. Atât scorul PELD cât și scorul MELD/MELD-nou la internare se corelează semnificativ cu evoluția IHA la copil. Copiii care au necesitat transplant sau cei care au decedat au avut un scor PELD ($21,04 \pm 13,279$) sau MELD ($36,200 \pm 13,444$) semnificativ mai mare față de cei care au supraviețuit (PELD $19,514 \pm 8,572$, respectiv MELD $19,514 \pm 8,572$), confirmând astfel datele de literatură conform cărora, cu cât valoarea PELD sau MELD este mai mare cu atât prognosticul este mai rezervat.

În a doua parte a acestui studiu am analizat în ce măsură scorul PELD, MELD sau Criteriile King's se corelează cu evoluția bolii pe etiologii specifice. Dintre toate etiologiile, toxicele reprezintă categoria la care evoluția bolii se corelează cel mai bine cu toate scorurile analizate. Am obținut diferențe semnificative statistic între valoarea PELD sau MELD în cazul celor care au decedat secundar ingestiei de toxice și pacienții care au supraviețuit ($p=0,0032$). În ceea ce privește criteriile King's, sensibilitatea acestora pentru IHA secundară ingestiei de toxice a fost de 36,36% în timp ce specificitatea a fost de 100%, de altfel toxicele reprezentând singura etiologie la care utilizarea King's College s-a corelat semnificativ cu evoluția, iar aceste criterii au avut o acuratețe bună. Pentru celelalte etiologii nu am obținut diferențe semnificative între pacienții care au supraviețuit versus pacienții care au decedat nici în cazul scorului PELD sau MELD dar nici pentru criteriile King's. Acest lucru denotă importanța utilizării acestor scoruri mai ales la pacienții cu IHA secundară ingestiei de toxice.

În ultima parte a acestui studiu am analizat în ce măsură este utilă aplicarea acestor scoruri pentru a prezice evoluția IHA în funcție de vârsta pacientului. Singurele grupe de vârstă la care am obținut rezultate semnificative statistic au fost copiii mai mari și adolescenții. La aceștia (39 cazuri) am calculat MELD și MELD-nou, valori mari ale acestora fiind asociate cu un prognostic nefavorabil spre deosebire de cei care la internare au prezentat valori mai mici ale MELD și care au supraviețuit. Din această categorie de vârstă au făcut parte din lotul de studiu 9 copii/adolescenți cu boală Wilson cu debut fulminant. Dintre aceștia, 5 au avut evoluție nefavorabilă (2 transplantați și 3 decese), toți cu un scor Nazer peste 11. Pacienții la care scorul Nazer a fost <11 au evoluat favorabil

STUDIUL IV: MARKERI DE PROGNOSTIC ÎN IHA LA COPIL

Injuria hepatică acută apare după expunerea parenchimului hepatic la diferite agresii (infecții, substanțe toxice endogene sau exogene, imune). Existența unei leziuni hepatice și severitatea acesteia se monitorizează în practica de zi cu zi prin efectuarea testelor funcționale hepatice (transaminaze, bilirubină, enzime de colestază, timpi de coagulare, albumină, colinesterază). Creșterea sau scăderea acestor parametri confirmă suferința hepatică și ne oferă o privire de ansamblu asupra gravității IHA, dar nu furnizează o imagine precisă asupra potențialului evolutiv al bolii. Din acest motiv, ar fi utilă analiza a noi markeri care să precizeze mai repede potențialul evolutiv al injuriei hepatocelulare, obiectivul fiind un diagnostic precoce, o evaluare exactă a severității IHA și instituirea cât mai precoce a tratamentului. Un marker biologic ideal pentru diagnosticarea afectării hepatice ar trebui să fie specific țesutului hepatic, să se coreleze cu modificările histopatologice, să aducă mai multe informații clinicianului față de cele oferite deja de investigațiile uzuale și să nu fie o metodă invazivă [22]. Se cunoaște deja că atât FV cât și FVII sunt utilizați în prezent ca markeri de prognostic în evoluția IHA la copil. Ambii factori se corelează semnificativ cu evoluția IHA la copil, dovedindu-se că valori mici ale acestora au fost asociate cu un risc mai mare de deces în timp ce pacienții care s-au recuperat au avut un nivel mai mare al FV sau VII [23]. Date de literatură relatează rolul a noi markeri biologici în prezicerea evoluției IHA la adult: proteina ce leagă vitamina D (Gc-globulina), interleukina-6 (IL-6) și alfa-feto-proteina (AFP). Măsurarea concentrației de Gc-globulină sau IL-6 au fost utilizate până în prezent pentru identificarea a pacienților adulți cu risc crescut de deces, studii de cercetare evidențiind că nivelul de Gc-globulină este semnificativ mai mic iar al IL-6 mai mare la cei care au decedat comparativ cu supraviețuitorii [24,25]. Nivelul de Gc-globulină scade rapid în IHA deoarece Gc-globulina este sintetizată în ficat. De altfel IL-6 alături și TNF- α sunt mediatori importanți în regenerarea hepatică la pacienții cu IHA, creșterea acestora în primele zile de la internare fiind asociată cu o mai bună supraviețuire [26,27].

Ipoteza de lucru a acestui studiu a fost evaluarea utilității unor parametri serici cu potențial prognostic (GcBP, IL-6, AFP) comparativ cu factorii de prognostic deja cunoscuți (FV, FVII) în prezicerea evoluției nefavorabile a unui copil cu injurie hepatică severă. În acest scop am inclus în studiu 40 de copii internați și urmăriți cu diagnosticul de IHA și 30 de copii fără semne clinice sau biologice de afectare hepatică (lotul martor). Este un studiu prospectiv, efectuat pe o perioadă de 4 ani (ianuarie 2015 - decembrie 2018) în Clinica

Pediatrie 2 Cluj-Napoca care s-a desfășurat pe baza avizului Comisiei de Etică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca. Am demarat această cercetare pe baza datelor din literatură cu privire la rolul FV și FVII și în prezicerea evoluției IHA la copil și pornind de la câteva studii efectuate în special pe adulți cu privire la rolul a trei markeri biologici cu rol predictiv al evoluției IHA: Gc-globulina, interleukina-6 (IL-6) și alfa-fetoproteina (AFP).

În IHA primii factori ai căror concentrații plasmatice scad sunt cei cu cel mai scurt timp de înjumătățire și anume **factorii de coagulare V și VII** (12, respectiv 4-6 ore). Mai apoi se reduc și factorii II, IX și X, în timp ce factorul VIII și von Willebrand (FvWF) cresc [23]. Din acest motiv adeseori FV și FVII sunt utilizați în practică ca marker de prognostic în IHA. În prezent raportul internațional normalizat (INR) și FV sunt considerați principalii factori de prognostic negativ ai IHA la copil în absența transplantului hepatic [1-5]. Valori ale factorului V sub 25% reprezintă un indice de prognostic negativ, reprezentând una din indicațiile de transplant hepatic [7]. **Gc-globulina** (GcBP, proteina ce leagă vitamina D) este o α 2-globulină serică cu greutatea moleculară de 52-59 kDa care a fost descrisă pentru prima dată de către Hirschfeld în anul 1959. Gc-BP este codificată de gena DBP, localizată pe brațul lung al cromozomului 4 (4q12-q13), genă care codifică familia de proteine din care fac parte: Gc-BP, albumina și AFP [248]. Aceasta este sintetizată de ficat și are rolul de a lega și transporta vitamina D și metaboliții acesteia către organele țintă [24,25]. Concentrația serică a Gc-globulinei este cuprinsă între 350-500 microg/L [24,25]. Studii de cercetare efectuate prin tehnici de imunotestare la adulți sau pe animale descriu scăderea concentrațiilor serice ale Gc-BP în leziunile hepatice severe, nivelul acesteia fiind considerat marker de prognostic în evoluția IHA [24,25]. Lezarea țesutului hepatic (infecții, toxice, traumatisme) determină eliberarea de citokine pro-inflamatorii și antiinflamatorii printre care **interleukina-6 (IL-6)** [27]. În mod normal nivelul de IL-6 în sânge este foarte scăzut (1-5 pg/ml) dar poate crește după o agresiune asupra parenchimului hepatic având rol protectiv și fiind implicată în procesul de regenerare hepatică care începe la câteva minute/ore după lezarea parenchimului și implică numeroase structuri celulare: hepatocite, celulele epiteliale biliare, celulele endoteliale, Kupffer sau celule stelate [27]. **Alfa-fetoproteina (AFP)** este o glicoproteină similară albuminei care face parte din clasa α 1-globulinelor serice. Este sintetizată în viața intrauterină în tractul gastrointestinal, ficat și sacul vitelin al fătului, acesta fiind și motivul pentru care nivelul AFP este mare la nou-născut. Ea scade ulterior până în jurul vârstei de 10 luni când ajunge la valoarea adultului (0-40 ng/ml) [26]. În afecțiunile hepatice nivelul AFP poate prezenta creșteri tranzitorii sau persistente, unii autori folosind AFP ca marker de prognostic în evoluția IHA la copil [26].

În studiul nostru, efectuat pe un număr de 40 de copii cu IHA, cu vârsta medie de $4,87 \pm 5,30$ ani, am evaluat importanța markerilor GC, IL6 și AFP în prognosticul evoluției IHA la copil. Există o diferență importantă între nivelul Gc-globulinei care este mult mai mic la pacienții cu IHA comparativ cu lotul martor. În cazul interleukinei 6 (IL-6) sau al AFP am obținut de asemenea diferențe însemnate între lotul celor cu IHA și lotul martor, ambii parametrii (IL-6, AFP) având valori semnificativ mai mari în cazul pacienților cu IHA comparativ cu lotul martor. Creșterea acestor markeri (IL-6, AFP) în lotul celor cu IHA este cel mai probabil secundară declanșării proceselor inflamatorii ca urmare a agresiunii asupra ficatului și a proceselor de regenerare hepatică. Rezultatele obținute au confirmat ipoteza de la care am pornit cu privire la rolul acestor markeri în procesele de distrucție sau regenerare hepatică. Diferențe semnificative există și între cei care au decedat și supraviețuitori și mai ales față de lotul martor unde rezultatele s-au încadrat în limite normale. Nivelurile INR, FV, FVII au fost semnificativ mai mici la pacienții care au prezentat IHA dar au supraviețuit comparativ cu lotul martor, chiar dacă nu s-a înregistrat aceeași diferență mare ca între cei cu evoluție proastă și martori. În ceea ce privește FV, media obținută de noi în rândul pacienților decedați a fost $<20\%$, valoare care după unii autori a fost descrisă ca indicație de transplant hepatic. Și nivelul FVII a variat semnificativ, fiind chiar mai mic decât factorul V. De asemenea, noii markeri analizați (Gc-BP, IL-6, AFP) au înregistrat o scădere/creștere importantă la cei cu evoluție nefavorabilă comparativ cu lotul supraviețuitorilor sau față de lotul martor. În lotul pacienților care au supraviețuit, s-au înregistrat valori medii scăzute ale Gc-globulinei sau creșteri ale IL-6 și AFP comparativ cu lotul martor dar nu atât de importante ca și cei care au decedat. Putem concluziona că valoarea medie a Gg-globulinei în cazul celor care au decedat a fost mai mică decât valoarea considerată în prezent a fi marker de prognostic nefavorabil în IHA la adult (80 microg/L) [24]. În ceea ce privește ceilalți doi parametrii (IL-6 și AFP) am constatat că și aceștia diferă semnificativ la pacienții care au decedat comparativ cu supraviețuitorii dar mai ales față de lotul martor. Astfel, la pacienții care au evoluat nefavorabil s-au înregistrat valori mai mari atât ale IL-6 cât și ale AFP comparativ cu cei care au supraviețuit și semnificativ crescute față de martori. Rezultatele noastre în ceea ce privește acești doi parametrii se corelează cu cele obținute în câteva studii efectuate la adulții cu IHA [24-27].

Toate aceste rezultate confirmă faptul că noii parametrii analizați (Gc-globulina, IL-6, AFP) ar putea fi considerați markeri de prognostic în evoluția IHA la copil, obținându-se diferențe importante între nivelul acestora la cei care au decedat comparativ cu supraviețuitorii și implicit cu lotul martor.

Rezultatele obținute atestă faptul că nivelul parametrilor analizați diferă în funcție de etiologia IHA, înregistrându-se diferențe semnificative și după comparațiile efectuate între etiologiile luate individual cu lotul martor. Singura excepție a fost în cazul etiologiei autoimune în care valoarea medie a IL-6 a fost apropiată de nivelul martorilor, rezultatele obținute nefiind semnificative statistic. Nivelul Gc-globulinei a fost mai mic în IHA de cauză metabolică, infecțioasă sau necunoscută (posibil să fi fost infecții) comparativ cu etiologia autoimună sau toxică la care valorile obținute s-au apropiat de cele ale lotului martor. În cazul IL-6 am găsit diferențe similare în ceea ce privește etiologia, bolile de metabolism, infecțiile sau afecțiunile rămase neîncadrate prezentând valori ale IL-6 semnificativ mai mari față de cauzele autoimune sau toxice. Nivelul mediu al IL-6 în IHA de cauză autoimună este apropiat de valoarea din lotul martorilor ceea ce denotă că la această categorie de pacienți nivelul Gc-globulinei și al IL-6 nu se corelează cu severitatea afectării hepatice. Analiza statistică aplicată pentru a studia variațiile AFP în funcție de etiologie a identificat că nivelul acesteia a fost semnificativ mai mare în bolile de metabolism și autoimune comparativ cu etiologia infecțioasă sau toxică. Acest lucru poate fi justificat de gradul distrucției hepatice care este mult mai severă în bolile de metabolism, stimulând în acest fel procesele de regenerare hepatică și eliberarea AFP.

În ultima etapă a acestui studiu am analizat modul cum se corelează noii markeri analizați (Gc-globulina, IL-6, AFP) cu parametrii utilizați până în prezent pentru stabilirea prognosticului unui caz de IHA (FV, FVII, INR, PELD, albumină). Noii markeri analizați (Gc-globulina, IL-6 și AFP) se corelează înalt semnificativ statistic cu factorii de coagulare (FV, FVII). Astfel, cu cât nivelul Gc-globulinei este mai scăzut cu atât valoarea medie a FV sau VII este mai mică ($r=0.570136$). Aceeași corelație semnificativă statistic și în cazul IL-6 și AFP. Cu cât IL-6 și AFP au fost mai mari cu atât factorii de coagulare au fost mai mici ($r=-0.538226$). Despre implicarea AFP în prezicerea evoluției la copilul cu IHA putem doar confirma teoriile existente până în prezent în literatură conform cărora AFP joacă un rol important în prognosticul IHA la copil, prin diferențele obținute la pacienții noștri în funcție de evoluție.

Noii markeri analizați nu s-au corelat semnificativ cu parametrii obișnuiți (INR, albumină) sau cu scorul PELD. Excepție a fost Gc-globulina care s-a corelat semnificativ cu scorul PELD ($r=-0.426294$). Cu cât scorul PELD a fost mai mare, semn de injurie hepatică severă, cu atât nivelul Gc-BP a fost mai mic. Lipsa unei corelații înalte între IL-6, AFP și albumină și INR ar putea fi explicate prin modificarea primilor parametrii mai repede (GcBP, IL-6) sau mai târziu (AFP) decât albumina sau INR.

STUDIUL V: PROTOCOL DE MANAGEMENT AL COPILULUI CU IHA

I. Evaluarea și monitorizarea copilului cu IHA în momentul prezentării în orice unitate spitalicească

1. Evaluarea clinică imediată a unui copil cu IHA

- Evaluarea rapidă a parametrilor vitali (frecvență respiratorie, frecvență cardiacă, tensiune arterială, temperatură) și a statusului neurologic (stare de conștientă, scor Glasgow).
- O anamneză corectă și minuțioasă (alimentație, toxice, antecedente heredo-colaterale)
- Recunoașterea manifestărilor clinice asociate disfuncției hepatice severe: icter, alterarea stării de conștientă, comă, faector hepatic, hemoragii [1-13].

2. Evaluarea paraclinică imediată a unui copil cu IHA

- Transaminaze, bilirubină, coagulogramă (INR, TQ, procent de protrombină), glicemie, Astrup, funcție renală (uree, creatinină), electroliți (Na, K, Cl, Ca), albumină, HLG, amoniemie, amilază, sindrom inflamator (VSH, PCR, fibrinogen), culturi bacteriene, grup sangvin și Rh.
- În măsura posibilităților: ecografie abdominală, ecografie transfontanelară, imagistică cerebrală dacă există semne de hipertensiune intracraniană (HTIC)

3. Primele manopere necesare în fața a unui copil cu IHA

- Montare cateter venos periferic (cel puțin un abord)
- Monitorizare funcții vitale (FC, FR, TA, SaO₂)
- Spălături gastrice în IHA toxică (ciuperci, unele medicamente), dacă pacientul este adus în primele ore de la ingestie
- Sondă nazo-gastrică (în special pentru administrarea medicației: lactuloză)
- Sondă urinară pentru monitorizarea diurezei [1-13]

4. Măsuri terapeutice imediate în fața a unui copil cu IHA

- Dacă există semne de șoc hipovolemic se vor administra bolusuri de lichide (ser fiziologic sau soluție Ringer) pentru umplerea patului vascular. Se recomandă precauție datorită riscului de supraîncărcare volemică. În caz de șoc refractar se pot utiliza agenți vasopresori: noradrenalină 0,05-0,1 μg/kgc/min, care poate fi crescută până la maxim 2 μg/kg/minut sau dopamină 10 μg/kg/minut [1-13].
- În caz de hipoglicemie se va administra bolus de glucoză, ulterior perfuzie continuă cu glucoză 10% în ritm de 4-6 mg/kg/minut, până la 10 mg/kg/min.

- Pacienții care prezintă semne de encefalopatie hepatică vor beneficia de:
 - administrare de Arginină intravenos (Atenție! Nu în caz de deficit de arginază!)
 - limitarea aportului proteic la 0,5-1 g/kg/zi.
 - poziționarea pacientului cu capul ridicat la 20-30 de grade.
 - manitol, în doză de 0,5-1g/kg/zi.
 - lactuloză, administrată pe cale orală sau după ce se montează sondă nazo-gastrică, dacă pacientul nu tolerează aportul oral, în doză de 1-2 g/kg, maxim 20 de grame /zi.
- Tratamentul coagulopatiei și al sângerărilor:
 - vitamina K parenteral (Fitomenadionă): o primă doză se recomandă la toți pacienții cu IHA. Doza= 2,5 mg < 1an, 5 mg < 10 ani, 10 mg > 10 ani.
 - plasmă proaspătă congelată (PPC), în doză de 10-15 ml/kg când pacientul prezintă sângerare evidentă sau când este necesară o manevră invazivă iar INR este >4
 - masă trombocitară, dacă pacientul asociază trombocitopenie severă (<10.000/uL) sau dacă este necesară o procedură invazivă și asociază trombocitopenie (<50.000/uL)
 - pentru sângerările gastrointestinale se va administra ranitidină 2-4 mg/kg/zi sau IPP (Controloc, Nexium) în doză de 1-2 mg/kg
- Administrarea de cărbune activat, în doză unică sau doze repetate și la intervale variabile de timp (în primele 4 ore în cazul supradozării de paracetamol sau din 4 în 4 ore în intoxicația cu ciuperci în primele 48-72 ore), reprezintă o metodă utilă de decontaminare gastrointestinală, în cazul toxicelor care sunt adsorbite de cărbune printre care ciupercile și paracetamolul [1-13].
- Administrarea de antidoturi:
 - ciuperci: Penicilină în doze mari (1 mil/kg/zi)
 - paracetamol: se va iniția perfuzie cu N-ACC (300 mg/kg/zi) [122].
- Tratamentul complicațiilor renale [1-13]:
 - menținerea volumului intravascular și a perfuziei renale prin administrarea de soluții cristalinoide (ser fiziologic, soluție Ringer) în bolus 10-15 ml/kg sau albumină.
 - Dacă apar semne de supraîncărcare volemică (hipertensiune arterială, edem pulmonar, edem cerebral): furosemid 2-3 mg/kg, intravenos.
- Tratamentul complicațiilor metabolice [1-13]:
 - hiposodemie: restricție de lichide în caz de ascită sau supraîncărcare volemică și clorură de sodiu 5,85% în doză de 0,5-1 ml/kg/zi, maxim 2 ml/kgc/zi

- hipopotasemia: clorură de potasiu 7,46%, în doză de 1 până la 6 ml/kg, în funcție de nivelul seric al K [28].

- Tratamentul complicațiilor infecțioase[1-13]:
 - antibioterapie cu spectru larg, +/- antifungice
- În funcție de vârsta copilului există câteva etiologii mai probabile pe care medicului ar trebui să le ia în calcul odată cu inițierea primelor măsuri terapeutice[1-13]:
 1. Nou-născut cu semne clinico-biologice sugestive pentru hemocromatoză neonatală (manifestări de IHA în primele ore după naștere, hipoglicemie, icter, coagulopatie severă, hipoalbuminemie, edeme, hiperamoniemie, manifestări de sepsis neonatal, transaminaze moderat crescute, nivel foarte mare al AFP sau feritinei serice) se va începe empiric administrarea de imunglobuline intravenoase (IGIV) [1-13].
 2. În cazul sugarilor, la care principalele cauze de IHA sunt infecțiile și bolile de metabolism, primele măsuri terapeutice ar trebui să vizeze în primul rând alimentația și tratamentul infecției. La cea mai mică suspiciune de boală de metabolism sau în fața unui sugar mic cu IHA, se va sista alimentația per os (inclusiv lapte matern) administrându-se doar alimentație parenterală cu glucoză și electroliți sau formule de lapte special adaptate pentru diferite afecțiuni metabolice. Odată cu înfirmarea diagnosticului de boală metabolică se poate relua alimentația cu lapte de mamă sau formula normală. Pentru combaterea infecțiilor se vor asocia antibiotice cu spectru larg iar în cazul nou-născuților sau sugarilor mici cu semne clinico-biologice ale unei infecții virale se începe terapia cu aciclovir parenteral (până în momentul în care această infecție a fost exclusă cu certitudine). Acest gest terapeutic ca urmare a gravității infecției cu Herpes virus, care poate determina forme severe de IHA la această categorie de vârstă [1-13].
 3. La copilul mai mare și adolescent principalele cauze de IHA sunt toxicele, afecțiunile autoimune și boala Wilson. Dacă ne aflăm în fața unei adolescente (mai frecvent) care pe lângă afectarea hepatică severă (dar cu transaminaze doar moderat crescute, bilirubinemie importantă și coagulopatie) asociază anemie hemolitică sau afectare renală se va avea în vedere o posibilă boală Wilson cu debut fulminant. La cea mai mică suspiciune a acestei etiologii se recomandă începerea tratamentului cu D-penicilamină [1-13].

5. Recomandări în fața a unui copil diagnosticat cu IHA

Atunci când sunt identificate manifestările clinico-biologice sugestive insuficienței hepatice acute (IHA), pacientul trebuie transferat într-o secție de Terapie Intensivă Pediatrică

sau pe o secție specializată de Gastroenterologie/Toxicologie Pediatrică având în vedere riscul mare de complicații care apar la acești pacienți: comă, convulsii, hemoragii, injurie renală acută, complicații cardiovasculare, metabolice sau infecțioase [1].

II. Evaluarea și monitorizarea copilului cu IHA pe Secția de Terapie Intensivă sau Gastroenterologie / Toxicologie Pediatrică)

Monitorizarea formelor severe IHA la copil se va face în limita posibilităților într-o secțiile de Terapie Intensivă sau în secții specializate în diagnosticarea sau urmărirea acestor cazuri (Gastroenterologie sau Toxicologie Pediatrică). Pe lângă continuarea măsurilor deja menționate care ar trebui să se aplice în orice unitate spitalicească este văzut pentru prima dată pacientul, în secțiile de Terapie Intensivă sau cu profil specific se vor aplica următoarele gesturi terapeutice:

1. Monitorizarea clinică a unui copil cu IHA

Periodic se vor monitoriza semnele vitale, statusul neurologic, electroliții serici, glicemia, funcția hepatică și renală (Tabel 1) [1,29].

Tabel VI.1: Monitorizarea copilului cu IHA până la stabilizare sau până la transplant [1,29]

Parametru	Interval
Frecvența cardiacă (FC)	continuu/ intermitent
Frecvența respiratorie (FR)	continuu/ intermitent
Saturație Oxigen (SaO2)	continuu/ intermitent
Tensiune arterială (TA)	minim la 4 ore
Status neurologic	minim la 12 ore
Astrup, electroliți	minim la 12 ore
Glicemie	la câteva ore
INR, Timp Quick (TQ)	la 12 ore
Probe hepatice	Zilnic
Uree, creatinină	cel puțin la 2-3 zile
Calciu, fosfor	cel puțin la 2-3 zile
Hemocultură, urocultură	cel puțin o determinare

Toate aceste evaluări se pot face la intervale și mai mici dacă starea pacientului o impune.

2. Manopere efectuate pe TI sau pe secțiile de profil la copilul cu IHA

- Montare de cateter venos central, necesar pentru administrarea medicației, transfuziilor.
- ABC-ul resuscitării: cale respiratorie liberă, suport respirator, medicație vasoactivă, cardiotropă.

- Intubare oro-traheală și suport ventilator în cazul pacienților comatoși.
- Administrarea de lichide se va face cu prudență pentru a preveni supraîncărcarea volemică. Se pot folosi soluții de glucoză (10%, 20%, 33%), care să asigure un minim de glucide de 4-6 mg/kg/min până 10 mg/kg/min.
- Pentru manoperele care necesită sedare, se poate folosi propofol 1-2 mg/kg sau barbiturice cu durată scurtă de acțiune: tiopental 1,5-5 mg/kg/doză [1-13].

3. Evaluarea paraclinică a unui copil cu IHA

➤ Investigații paraclinice necesare pentru evaluarea severității injuriei hepatice:

- Transaminaze (ASAT, ALAT): valori ușor/moderat crescute (boala Wilson, unele boli de metabolism) sau mult crescute (>1.000 U/L) în infecții sau ciuperci. În formele severe de IHA cu necroză hepatică, scăderea brutală a acestora reprezintă un marker de prognostic negativ [1-13].
- Sindrom hepatopriv: INR, timp Quick (TQ), procent de protrombină, factor V (FV), factor VII (FVII). Cu cât INR-ul este mai mare sau FV, FVII sunt mai mici cu atât prognosticul este mai prost. Alte investigații includ: proteinele totale, albumină, electroforeza proteinelor, colinesteraza serică
- Sindromul de colestază: γ GT, fosfataza alcalină, LDH.
- Sindromul bilioexcretor: bilirubina totală, bilirubină direct. [2,7-9,30]:

Pe baza acestor investigații se vor calcula la internare și ulterior în dinamică scorurile de prognostic nefavorabil (disponibile online): **PELD, MELD, King's, Clichy-Villejuif** sau **Nazer** (pentru Boala Wilson). Cu cât aceste scoruri sunt mai mari, cu atât șansele de supraviețuire ale unui pacient cu IHA vor fi mai mici în absența transplantului hepatic de urgență. Valori >40 ale scorului PELD sau MELD, prezența criteriilor King's sau un scor Nazer > 11 impun transferul de urgență al pacientului către un centru specializat în efectuarea transplantului hepatic.

➤ Investigații paraclinice necesare pentru evaluarea complicațiilor IHA

- Funcția renală: uree, creatinina serică, clearance creatinină, examen de urină, electroliți
- Hemoleucograma (număr leucocite, hemoglobină (Hb), hematocrit (Ht), indici eritrocitari, reticulocite, tablou sanguin pe lama, trombocite), grup sânge și Rh.
- Tulburări de metabolism: glicemie, profil glicemic, insulinemie, sodiu (Na), potasiu (K), calciu (Ca total, Ca ionic), magneziu (Mg), fosfor (P), Astrup (pH, pO_2 , pCO_2 , HCO_3 , deficit baze, acid lactic), amoniemie, acid lactic, acid uric, colesterol, trigliceride.

- Sindrom inflamator și culturi bacteriene: VSH, proteina C reactivă (PCR), procalcitonină, orosomuroid, hemocultură, urocultură, culturi LCR.
- EEG și explorări imagistice: ecografie abdominală, radiografie toracică, CT sau RMN cerebral, ecocardiografie/eco-Doppler [1-13].

➤ **Investigații specifice pentru stabilirea etiologiei IHA**

Cauzele toxice:

- dozare serică a paracetamolului: nivel hepatotoxic >150 μg/ml, la 4 ore de la ingestie, >75 μg/ml, la 8 ore de la ingestie sau >10 μg/ml, la mai mult de 20 de ore de la ingestie.
- acid valproic - nivel toxic >150 μg/ml [31].
- amatoxină: test rapid din urină (calitativ) sau sânge (cantitativ).

Cauze infecțioase

- VHA, VHE: anti VHA-IgM, anti VHE-IgM.
- VHB: AgHBs, anti-HBc IgM, AgHBe, ADN-VHB.
- VHC: anti-VHC, ARN-VHC.
- VHB-delta: AgHBs, anti-VHD IgM, ADN-VHD.
- Herpes simplex 1/2, 6: anti-Herpes 1/2, 6 IgM și IgG, ADN-HSV
- EBV: anti-EBV IgM și IgG +/- ADN-EBV.
- CMV: anti-CMV IgM și IgG +/- ADN-CMV.
- Toxoplasma: anti-Toxoplasma IgM și IgG.
- Listeria: anti-Listeria monocytogenes IgM și IgG.
- Parvovirus B19: anti-Parvovirus B19 IgM și IgG.

Cauze metabolice

- Galactozemie: galactozo-1-fosfat uridil transferaza eritrocitară, galactozo-1-fosfat eritrocitar, cromatografie carbohidrați urinari, teste genetice.
- Intoleranța ereditară la fructoză: acid lactic, teste genetice, biopsie hepatică cu dozare enzimatică din hepatocit.
- Tirozinemie: aminoacizi plasmatici și urinari, acizi organici urinari, alfa-fetoproteina (AFP)
- Defecte de oxidare acizi grași: carnitina serică, profil acil-carnitină, acizi organici urinari, creatinofokinaza, teste genetice.
- Defecte ale ciclului ureei: acid lactic, aminoacizi plasmatici și urinari, carnitină serică, profil acil-carnitina, acizi organici urinari.
- Hemocromatoză neonatală: fier, feritină, transferină, biopsie hepatică.

- Boli mitocondriale: acid lactic, carnitina serică, profil acil-carnitină, aminoacizi plasmatici, acizi organici urinari, creatinfosfokinaza, mtDNA, biopsie musculară, teste genetice.
- Boala Wilson: ceruloplasmina, cupremie, cuprurie, teste genetice.
- Deficit de α 1-antitripsină: nivel α 1-antitripsină serică, teste genetice.

Cauze autoimune

- Hepatită autoimună tip 1: IgG, ANA, SMA, SLA, pANCA.
- Hepatită autoimună tip 2: IgG, LKM-1, LC-1.
- ColangiRMN dacă se asociază semne de colangită.

3. Tratamentul pe secția de Terapie intensivă sau Gastroenterologie Pediatrică

1. Tratamentul manifestărilor IHA și al complicațiilor

În plus față de măsurile deja începute și care au fost menționate deja, se mai utilizează:

Pentru tratamentul encefalopatiei hepatice:

- Se va reduce aportul de proteine până la maxim 0,5-1 mg/kg/zi administrate fie enteral pe sondă nazogastrică sau parenteral. Dozele se pot crește treptat până la 1,5 mg/kg/zi pe măsură ce starea pacientului se ameliorează [2]. Se vor folosi soluții de aminoacizi esențiali care conțin valină, leucină, izoleucină (preparatul aminoven) și soluție de arginină în doze cuprinse între 200-800 mg/kg/zi, în scopul de a reduce amoniemia și a stimula ureogeneza [2].
- La pacienții cu deficite ale ciclului ureei: perfuzie continuă cu benzoat de sodiu (250 mg/kg/zi) sau fenilbutirat (250 mg/kg/zi).
- Arginină 10% (inițial 350 mg/kg în primele 2 ore, apoi perfuzie continuă cu 350 mg/kg/zi).
- Lactuloză per os, în doză de 0,4-1 ml/kg la fiecare 4 ore
- Antibiotice cu rol bactericid asupra bacteriilor producătoare de urează din intestin (Neomicina, Rifaximina sau Metronidazol) [1-13].

Tratamentul edemului cerebral

- poziționarea capului mai ridicat față de restul corpului;
- evitarea hipertermiei; chiar reducerea temperaturii corporale (până la hipotermie);
- soluții hiperosmolare: manitol 20% sau soluție salină NaCl 3%;
- hiperventilație pentru a reduce $pCO_2 < 35$ mmHg;
- restricție de lichide (75% din necesar);

- tratamentul agitației și al convulsiilor cu fenitoin (10 mg/kg/doză) sau tiopental (0,5-3 mg/kg/oră); [1,3,32]

Tratamentul sângerărilor gastrointestinale

- inhibitori de pompă de protoni (esomeprazol, pantoprazol 10-20 mg/kg/zi i.v.).
- antagoniști de receptori H₂ (ranitidină, 1-3 mg/kg/zi i.v.).
- sucralfat (1-2 g/kg/zi) administrat per os sau pe sonda nazo-gastrică [1,3,32].

Tratamentul hipoglicemiei și dezechilibrelor hidroelectrolitice

- Perfuzii cu soluție de glucoză (10%, 20%, 33% sau 50%), care să asigure un ritm de 4-6 mg/kg/min, uneori necesarul putând ajunge până 10-15 mg/kg/min.
- Pentru corecția hiposodemiei se va recurge la restricție de lichide, suplimentarea cu NaCl fiind rezervată doar formelor severe și fără a se depăși 1-2 mEqNa/kg/zi.
- În caz de hipopotasemie, se folosesc soluții de KCl în doze ce pot ajunge până maxim 4-6 mEq/kg dacă nivelul seric este foarte mic.
- Hipofosfatemia, care este adeseori secundară regenerării hepatice și necesităților celulare crescute, se va corecta prin suplimentare cu soluție de fosfor (Glycophos) [1,3,32].

Tratamentul hemoragiei și al tulburărilor de coagulare

- Nu se recomandă corecția de rutină a tulburărilor de coagulare.
- Administrarea de plasmă proaspătă congelată (PPC) se va efectua dacă există semne de hemoragie activă sau dacă INR>4 și urmează să se efectueze manopere invazive (cateter venos central). Doza este de 15-20 ml/kg la fiecare 4-6 ore sau 3-4 ml/kg/oră în perfuzie continuă.
- Cazurile severe care nu se ameliorează după administrarea de PPC și care prezintă ascită sau oligo-anurie pot beneficia de complex protrombinic (FII+VII+IX+X) sau de factor VIIa (Novoseven). Doza de Novoseven poate varia de la 20 până la 120 μg/kg/doză.
- Masă trombocitară în trombocitopeniile severe (<10.000/mm³) sau dacă este necesară o procedură invazivă iar trombocitele sunt <50.000/mm³.
- Transfuzii de MER în caz de hemoragii severe [1,3,32].

Tratamentul ascitei

- Hipoalbuminemia și reducerea presiunii coloid-osmotice se tratează prin administrare de albumină (1g/kg/zi) care să mențină albumina serică peste 2,5 g/dl.
- Se vor asocia la nevoie diuretice: furosemid (0,5-1 mg/kg/zi) și spironolactonă (1 până la 8 mg/kg/zi).

- Paracenteza se indică în cazurile de IHA cu ascită în cantitate mare, rezistentă la terapia cu diuretice și albumină sau care determină dificultăți respiratorii importante prin creșterea presiunii intra-abdominale [1,3,32].

Tratamentul infecțiilor

- Ca primă linie se pot folosi amoxicilină (25 mg/kg/zi), cefalosporine de generația a II-a sau a III-a (cefuroxim, ceftriaxonă) iar dacă se suspectează o infecție cu anaerobi se va utiliza metronidazol (8 mg/kg/doză). Pentru infecțiile fungice se va administra fluconazol sau caspofungin, mai ales dacă se are în vedere transplantul hepatic [1,3,32].

2. Tratament specific în funcție de etiologie

În Tabelul 1 sunt prezentate principalele terapii specifice utilizate la copilul cu IHA.

Tabel 1: Tratamentul specific al IHA la copil [1-6,9-12,32]

Etiologie	Cauza	Tratament specific
Cauze toxice	Paracetamol	N-ACC
	Ciuperci	Penicilină G, Silimarina i.v.
Cauze infecțioase	VHA, VHE	
	VHB	Interferon, Lamivudină
	VHC	PEG-Interferon
	VHB-delta	Interferon, Lamivudină
	Herpes simplex 1/2, 6	Aciclovir, Ganciclovir
	EBV	Aciclovir, Ganciclovir
	CMV	Imunoglobuline, Ganciclovir
	Enterovirusuri	Imunoglobuline
	Toxoplasma	Pirimetamină, Sulfadiazină
	Listeria	Penicilină G
	Parvovirus B19	Imunoglobuline
Cauze metabolice	Galactozemie	Alimentație fără galactoză
	Intoleranța ereditară la fructoză	Alimentație fără fructoză, sucroză, sorbitol
	Tirozinemie	Nitisononă (NTBC); formulă lapte adaptată
	Defecte de oxidare acizi grași	Carnitină
	Defecte ale ciclului ureei	Tratamentul hiperamoniemiei (vezi Tabel 2)
	Hemocromatoza neonatală	Imunoglobuline IV doză mare, ex-sanguino-transfuzie
	Boli mitocondriale	
	Boala Wilson	D-penicilamina, Trientin, Zinc Metode de epurare (MARS, Prometeus, plasmaseparare)

	Deficit de α 1-antitripsină	
Cauze imune	Hepatită autoimună tip 1 și 2	Corticoizi, Azatioprină
	Hepatite toxice cu elemente de autoimunitate	Corticoizi

3. Metode de epurare extracorporeală

Metodele de epurare extracorporeale sunt folosite ca punte pentru susținerea organismului până la efectuarea transplantului hepatic de urgență sau în scop curativ pentru îndepărtarea substanțelor toxice din sânge: bilirubină, cupru, amatoxină sau alte toxice, acizi biliari, triptofan, aminoacizi aromatici, acizi grași cu lanț scurt și mediu sau mediatori ai inflamației. Principalele metode de epurare extrarenală folosite în bolile de ficat sunt reprezentate de dializa hepatică, hemofiltrare și plasmaseparare [33-36].

4. Transplantul hepatic de urgență în IHA la copil – indicații

Pe baza investigațiilor specifice ale funcției hepatice și a altor câțiva parametrii se vor calcula atât la internare cât și în dinamică scorurile de prognostic nefavorabil: **PELD** (pentru pacienți cu vârsta până la 12 ani), **MELD** (pentru pacienți cu vârsta peste 12 ani), criteriile **King's College** sau **Clichy-Villejuif**, **scorul Nazer** (în Boala Wilson). Cu cât aceste scoruri sunt mai mari, cu atât șansele de supraviețuire ale unui pacient cu IHA vor fi mai mici în absența transplantului hepatic de urgență. Valori >40 ale scorului PELD sau MELD, prezența criteriilor King's sau un scor Nazer > 11 impun transferul de urgență al pacientului către un centru specializat în efectuarea transplantului hepatic. Boala Wilson, bolile de metabolism, toxicele și infecțiile reprezintă principalele indicații ale transplantului hepatic de urgență la copilul cu IHA [1-6,37]. Grefa hepatică poate fi obținută fie de la donator viu (unul din părinți), fie de la donator cadavru.

5. De evitat la copilul cu IHA

- Medicamentele care deprimă sistemul nervos central (barbiturice, benzodiazepine) datorită faptului că agravează encefalopatia hepatică; Medicamentele care produc vasoconstricție și cu potențial hepatotoxic/nefrotoxic.

CONCLUZII FINALE ȘI ORIGINALITATEA TEZEI

Concluzii finale

1. Deși IHA la copil este o afecțiune rară, ea se soldează cu o rată mare a mortalității datorită vârstei, resurselor de apărare limitate, imaturității organelor sau sistemelor (în cazul nou-născutului și sugarului mic) sau afecțiunilor specifice perioadei copilăriei care pot fi extrem de severe (bolile de metabolism).
2. Studiul personal a urmărit o analiză detaliată a copiilor care au fost internați cu diagnosticul de IHA pe secțiile de Gastroenterologie, Toxicologie sau Terapie intensivă din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii “Grigore Alexandrescu” București și din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii din Cluj-Napoca. De asemenea lucrarea de față cuprinde și un studiu experimental legat de utilizarea unor noi markeri biologici (GcBP, IL-6, AFP) ca factori de prognostic în evoluția IHA precum și utilitatea folosirii factorilor deja cunoscuți (FV, FVII, INR) în prezicerea evoluției nefavorabile a unui copil cu injurie hepatică severă.
3. Această lucrare evidențiază cauzele principale de IHA la copil dar și particularitățile specifice vârstei, având menirea de a sublinia trăsăturile caracteristice și sugestive fiecărei etiologii și aspectele particulare legate de vârstă.
4. În studiul nostru, efectuat pe 161 de copii diagnosticați cu IHA, toxicele au reprezentat principala cauză de injurie hepatică severă, urmând etiologia infecțioasă, metabolică și autoimună. Toxicele au determinat și cea mai mare mortalitate în rândul copiilor cu IHA, cel mai frecvent secundar consumului de ciuperci culese din pădure. Acest obicei a fost mai frecvent în perioada 2001-2010, în ultimii ani incidența intoxicațiilor cu ciuperci reducându-se semnificativ în zona noastră ca urmare a campaniilor mass-media și a modificărilor legislative din anul 2008 care au vizat înăsprirea pedepselor pentru cei care consumă sau comercializează ciuperci culese din pădure.
5. Dar o constatare nefericită pentru ultimii ani (2012-2018) este creșterea incidenței IHA secundar ingestiilor de medicamente. Este un obicei din ce în ce mai des întâlnit la tinerii și adolescenții cu gânduri suicidare din țara noastră, care adeseori utilizează paracetamolul datorită accesului facil la acest medicament care este ieftin și se eliberează fără prescripție medicală. Un alt medicament frecvent utilizat în țara noastră și care poate produce leziuni hepatice severe s-a dovedit a fi albendazolul. Nu rareori acesta este prescris pentru orice suspiciune de parazitoză intestinală, ceea ce a

determinat creșterea numărului de cazuri care au dezvoltat hepatotoxicitate. În majoritatea cazurilor fenomenele de afectare hepatică au apărut la distanță de câteva săptămâni de momentul administrării, adeseori după administrarea de doze terapeutice. Frecvent copii care au dezvoltat IHA secundar administrării de Albendazol au asociat elemente de autoimunitate, îngreunând diagnosticul diferențial cu hepatitele autoimune și necesitând asocierea corticoterapiei.

6. Infecțiile și bolile de metabolism au reprezentat o altă cauză de importantă IHA și deces mai ales la sugar și copilul mic, cele mai multe infecții fiind secundare germenilor Gram negativi, urmate de infecțiile virale cu virus Epstein Barr, CMV, echovirus sau virus hepatitic B. Numărul pacienților care au dezvoltat IHA secundar infecțiilor a fost mare, la fel și numărul de decese secundare acestei etiologii. Măsuri suplimentare de prevenire a infecțiilor, efectuarea imunoprofilaxiei VHB, depistarea gravidelor infectate cu Herpesvirus și administrarea de Aciclovir la cea mai mică suspiciune de infecție cu acest virus ar reduce incidența și mortalitatea acestor cazuri.
7. Despre bolile de metabolism putem afirma că nu sunt tocmai o raritate în studiul nostru, iar agresivitatea cu care acestea evoluează reduce semnificativ timpul necesar până la stabilirea unui diagnostic exact. Din acest motiv, recunoașterea și luarea măsurilor imediate (cum ar fi sistarea alimentației per os) pot reprezenta soluția salvatoare. La copilul mare și adolescent se regăsesc, pe lângă toxice, afecțiunile autoimune și boala Wilson care pot evolua extrem de sever, necesitând intervenție terapeutică imediată.
8. Afectarea hepatică în lotul nostru de copii a cuprins un spectru larg de manifestări clinice, de la manifestări gastrointestinale, până la tabloul extrem de sever cu afectare neurologică și coagulopatie, specific insuficienței hepatice acute. Simptomele de debut sau care au apărut pe parcursul internării la copilul cu IHA au fost reprezentate în ordinea frecvenței de manifestări gastrointestinale, icter și manifestări neurologice, ascită sau hemoragii într-un număr mai mic de cazuri. Icterul a fost prezent mai ales în bolile de metabolism iar manifestările neurologice au fost întâlnite de asemenea preponderent în bolile de metabolism sau în cauzele toxice. Chiar dacă prin definiție toate cazurile analizate au asociat coagulopatie, manifestările hemoragice au fost întâlnite într-un număr limitat de cazuri, fiind apanajul în special al bolilor de metabolism sau infecțiilor. Injuria renală acută a fost asociată cu predilecție cauzelor toxice (ciuperci, medicamente) sau infecțioase care au determinat IHA.

9. Cauzele de IHA la copil diferă în funcție de vârsta acestuia. Cele mai multe cazuri s-au înregistrat la categoria 1-14 ani, toxicele reprezentând principala etiologie la această categorie de vârstă. La nou-născut și sugar au predominat cauzele infecțioase și bolile de metabolism în timp ce la adolescent cele mai frecvente etiologii au fost toxicele, hepatitele autoimune și boala Wilson.
10. În ciuda noilor măsuri terapeutice, mortalitatea în IHA la copil rămâne extrem de mare în absența transplantului hepatic de urgență. Pentru stabilirea necesității efectuării transplantului hepatic în prezent se utilizează diferiți parametri clinici și paraclinici (FV, FVII, encefalopatie) sau diverse scoruri de prognostic (PELD, MELD, King's College). Acestea și-au dovedit utilitatea și la pacienții din lotul nostru, studiile efectuate în cadrul acestei teze stabilind utilitatea calculării acestora la momentul internării în prezicerea evoluției IHA.
11. Dacă ne referim la etiologiile specifice, toxicele reprezintă categoria la care evoluția bolii s-a corelat cel mai bine cu scorul PELD sau MELD dar și cu prezența criteriilor King's. În boala Wilson cu debut fulminant, calcularea scorului Nazer la momentul internării este utilă pentru prezicerea evoluției către deces: toți pacienții care au evoluat nefavorabil (2 transplantați și 3 decese) au avut scoruri care impuneau transferul în vederea transplantului hepatic.
12. Folosirea unor markeri care să prezică existența unei injurii hepatice severe înaintea parametrilor deja cunoscuți (transaminaze, bilirubină, INR) ar fi extrem de folositoare și importantă. Studiul efectuat a demonstrat utilitatea folosirii unor noi markeri serici (GcBP, IL-6, AFP), pe lângă cei deja cunoscuți și validați (INR, FV, FVII) în prognosticul evoluției IHA la copil. Deși rezultatele sunt foarte promițătoare, sunt necesare studii suplimentare, pentru stabilirea utilității acestor markeri pentru prezicerea precoce a injuriei hepatice severe și a evoluției.
13. Parametrii analizați (FV, FVII, Gc-globulina, IL-6 sau AFP) au avut valori diferite în funcție de etiologia IHA, cele mai evidente modificări întâlnindu-se în bolile de metabolism și în etiologia infecțioasă. Acest lucru probabil datorită severității cu care evoluează aceste afecțiuni determinând leziuni extinse de necroză hepatocitară și intensificarea proceselor de regenerare hepatică.
14. Deși nu sunt folosiți încă în practica de zi cu zi, pe baza unor viitoare studii care să se aprofundeze valoarea prognostică a Gc-globulinei, IL-6 sau AFP, acești parametri ar putea să fie incluși în diferite scoruri prognostice în IHA la copil.

Originalitatea tezei și contribuțiile personale

Perturbarea numeroaselor funcții îndeplinite de ficat ca urmare a unei injurii are consecințe serioase asupra întregului organism, determinând uneori suferință multiorganică și deces. Pentru medicul pediatru este necesară o bună cunoaștere a cauzelor de injurie hepatică acută, a factorilor de risc asociați, a metodelor de diagnosticare rapidă, precum și a celor mai eficiente mijloace terapeutice, obiective pe care mi le-am propus și le-am realizat în cadrul acestui studiu.

În primul studiu, efectuat pe o perioadă de 7 ani, am analizat principalele cauze de IHA la copil. Rezultatul acestui studiu este extrem de util în practica medicală, deoarece evidențiază trăsăturile specifice ale copilului cu IHA, etiologiile și particularitățile specifice vârstei precum și opțiunile terapeutice în fața unui caz cu IHA. Cele mai reprezentative în acest sens au fost bolile de metabolism și toxicele. Manifestări precum icterul sau encefalopatia hepatică, care sunt întâlnite mai frecvent în bolile de metabolism comparativ cu celelalte cauze de IHA, ar putea orienta medicul către această etiologie. O atitudine terapeutică corectă și rapidă cum ar fi sistarea alimentației în anumite afecțiuni (bolile de metabolism) poate fi soluția salvatoare de viață. Același lucru îl putem afirma și în cazul adolescenților cu boală Wilson. Manifestări asociate cum ar fi anemia hemolitică și injuria renală acută, sau parametrii de laborator care evidențiază transaminaze doar ușor crescute, dar cu creșteri importante ale bilirubinei impun luarea în calcul a bolii Wilson și luarea unor măsuri terapeutice imediate cum ar fi administrarea de D-penicilamină până la infirmarea bolii.

O atenție deosebită am acordat etiologiei toxice. Până în prezent, România nu deține un registru national al copiilor care se internează cu diferite ingestii de substanțe toxice, existând doar câteva date provenite de la cele patru Centre Antitoxic din țară (București, Cluj, Iași, Timișoara). Așadar, nu deținem o evidență clară a numărului de copii care dezvoltă fenomene de hepatotoxicitate severă, deși studiul nostru, efectuat pe un lot destul de mare de pacienți situează această etiologie pe primul loc ca și cauză de IHA. Dacă până în anul 2012 principala cauză de IHA toxică a fost reprezentată de consumul de ciuperci otrăvitoare, cu o mortalitate de până la 50%, în ultimii ani numărul acestor cazuri s-a redus simțitor, dar ne confruntăm cu un număr în creștere al cauzelor de IHA secundară ingestiilor de medicamente. Prin analiza noastră am demonstrat că etiologia toxică reprezintă în prezent prima cauză de IHA la copil, principalul toxic incriminat fiind paracetamolul. Este o problemă care ar trebui să ne preocupe din ce în ce mai mult având în vedere leziunile

hepatice severe pe care le poate produce acest medicament dacă este luat în doze mari. Un alt agent utilizat pe o scară din de în ce mai largă și care poate determina toxicitate hepatică severă este albendazolul, medicament antiparazitar prescris frecvent în țara noastră pentru parazitoze intestinale dovedite sau doar suspectate. Etiologia toxică are câteva trăsături specifice printre care prezența frecventă a manifestărilor gastrointestinale în primele ore de la ingestie, asocierea adeseori a encefalopatiei hepatice mai ales în cazul ciupercilor sau valor foarte mari ale transaminazelor (uneori de ordinul miilor), sugerând astfel medicului această posibilă etiologie.

IHA este o afecțiune amenințătoare de viață, existând situații în care unica soluție salvatoare rămâne transplantul hepatic de urgență. Stabilirea necesității sau nu a efectuării acestei intervenții este extrem de dificilă pentru medic, mai ales la pacienții cu IHA. În acest scop s-au elaborat câteva scoruri de prognostic care au rolul de a prezice care sunt șansele de supraviețuire/deces ale unui pacient cu afectare hepatică severă și dacă se impune sau nu transplantul hepatic. Dintre acestea, cele mai frecvent utilizate la copilul cu IHA sunt scorul PELD, MELD, criteriile King's College și scorul Nazer pentru copiii cu boală Wilson. În cel de-al treilea studiu al cercetărilor personale am efectuat o analiză asupra utilității aplicării scorurilor PELD/MELD, King's College sau Nazer la copilul cu IHA. În acest sens, am calculat scorul PELD și MELD în prima zi de internare pentru toți copiii din lotul nostru de studiu, iar rezultatele obținute au fost extrem de interesante. Valori mari ale acestor scoruri în prima zi de internare s-au corelat cu o evoluție nefavorabilă a cazurilor confirmând rolul acestora în prezicerea prognosticului bolii. Dintre toate etiologiile, toxicele sunt categoria la care utilizarea acestor scoruri s-a dovedit cea mai utilă. Un scor PELD sau MELD mare s-a asociat cu o evoluție nefavorabilă a cazurilor la copilul cu IHA toxică, la această categorie dovedindu-se utile și criteriile King's College în aprecierea necesității transplantului. Pentru copii cu boală Wilson am aplicat scorul Nazer, rezultatele fiind la fel de încurajatoare. Deși analiza s-a aplicat doar pe 9 pacienți, susținem utilitatea scorului Nazer în prezicerea evoluției nefavorabile la copilul cu IHA, având în vedere că toți pacienții noștri care au evoluat nefavorabil (deces sau transplant) au avut un scor mai mare decât 11.

Analizele efectuate au fost aplicate pe un lot destul de mare mare de pacienți, ceea ce ne face să susținem și mai mult utilitatea folosirii acestor scoruri la copilul cu IHA, atât la momentul internării cât și în dinamică. Acestea ar trebui să facă parte din evaluarea de rutină a pacientului cu IHA și din monitorizarea acestuia. Până în prezent, în țara noastră nu există studii extinse legate de utilitatea acestor scoruri la copilul cu IHA. Poate că o colaborare mai strânsă cu celelalte centre din țară și promovarea utilizării PELD sau MELD la copilul cu

IHA, va duce la folosirea acestora pe o scară din ce în ce mai largă și în acest fel la creșterea numărului pacienților care ar putea ajunge la timp într-un centru de transplant hepatic.

Tot în acest scop, ca parte a studiului de cercetare, am analizat utilitatea dozării factorilor deja cunșcuți a avea rol în prezicerea evoluției la pacientul cu IHA (FV, FVII, INR) dar și a unor marker noi: GcBP, IL-6 sau AFP. Am pornit în realizarea acestei analize de la câteva studii care au fost efectuate preponderent pe adulți cu privire la rolul acestor markeri în prezicerea evoluției unui pacient cu IHA. Rezultatele pe care le-am obținut confirmă ipoteza inițială, conform căreia atât factorii deja cunoscuți și utilizați pentru prezicerea gravității unui caz cu IHA cât și markerii noi pot fi considerați factori de prognostic. Ar fi necesare mai multe studii cu privire la utilitatea Gc-globulinei, IL-6 sau AFP la copil, studii care să aprofundeze valoarea prognostică a acestor parametri și posibila includere în diferite scoruri de prognostic al IHA.

În ultima parte a studiului personal am elaborat, utilizând datele existente până în prezent în literatură, un protocol de urmărire al copilului cu IHA atât în spitalele mai mici unde sunt preluați inițial cei mai mulți dintre acești pacienți cât și în centrele specializate în tratarea acestor cazuri cu potențial fatal. Obiectivul nostru este să aplicăm acest protocol la un număr cât se poate de extins de pacienți. Momentan, în țara noastră nu există un ghid de urmărire al copilului cu IHA, ceea ce face necesară în perioada următoare implementarea acestui protocol în cât mai multe spitale din țară. Acest lucru ar determina probabil un diagnostic mai corect și mai rapid al copiilor cu IHA, dar și măsuri terapeutice care pot salva de viața unui copil cu IHA.

Pe viitor ne propunem continuarea cercetării pe un lot și mai mare de pacienți, acest lucru fiind posibil prin realizarea unor proiecte de colaborare cu celelalte centre din țară și din străinătate.

Bibliografie

1. Sokol JR, Narkewicz RM. Liver and pancreas în Hay WW, Levin JM, Sondheimer MJ, Deterding RR (editori). *Current Diagnosis & Treatment Pediatrics*, 20th edition, Mc Graw Hill Education, New-York, 2011: 631-651
2. Whittington FP and Alonso MW. Fulminant Hepatitis and Acute Liver Failure în Deirdre K (editor). *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*, 3-rd edition, Oxford, Wiley-Blackwell, 2008: 92-123
3. Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D. Acute liver failure in children. în Poupon R, Arrive L, Ballet F. et all (editori). *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, Eselvier, France, 2011; 35: 430-437
4. Altinbas A, Bechmann PL, Akkiz H, Gerken G, Canbay A. Acute Liver Failure, în Mauss S, Berg T, Sarazzin J, Wedemeyer H (editori). *Hepatology- a Clinical Textbook*, Sixth Edition, Flying Publisher, Germany, 2017: 631-641
5. Dhawan A. Etiology and Prognosis of Acute Liver Failure in Children În *Liver transplantation*; 14(10), 2008: S80-S84
6. Pop L.T, Colestaza la copil- ghid de diagnostic și tratament, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca. 2009: 58-66
7. Bansai S, Dhawan A. Acute liver failure, *Current Pediatrics*; 16, 2006: 36-42
8. Alonso ME, Horslen PS, Behrens ME, Doo E. Pediatric Acute Liver Failure of Undetermined Cause: A Research Workshop *Hepatology*. 2017 Mar; 65(3): 1026–1037.
9. Squire SR. Acute Liver Failure in Children, *Seminars in liver disease*, 2008, 28(2): 153-154, 166.
10. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute Liver Failure. *Lancet*; 376, 2010: 190-201
11. Ichai P, Didier S. Epidemiology of liver failure. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2011; 35(10): 610-617.
12. Squires RH, Schneider LB, Bucuvalas J. et al. Acute Liver Failure in Children: The First 348 Patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *J Pediatr*. 2006; 148(5): 652-658.
13. Mirta C, Ramonet M, Cuarterolo M, Alvarez F. Prognostic factors in paediatric acute liver failure. *Arch Dis Child* 2008; 93(1): 48-51
14. Colleti J Jr, Azevedo RT, de Calvalho WB. Pediatric Acute Liver Failure: Current Perspectives. *Liver Research*. 2017; 2(1): 14-15

15. Dhawan A. Acute Liver Failure in children and adolescents. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012; 36(3): 278-283
16. Susan E Farrell, Michael A Miller. Acetaminophen Toxicity. Access on <http://emedicine.medcape.com>. Accessed March 2018
17. Gilbert PJ, Moreno BJ, Rodríguez SM. Aetiology, outcomes and prognostic indicators of paediatric acute liver failure. *Anales de pediatria*. 2018; 88(2); 2018: 61-112
18. Bhatia V, Bavdekar A, Kumar S. Management of Acute Liver Failure in Infants and Children: Consensus Statement of the Pediatric Gastroenterology Chapter, Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr* 2013; 50: 477-482
19. Batra Y, Acharya SK. Acute liver failure: prognostic markers. *Indian J Gastroenterol*. 2003; 22(2): S66-8
20. Samuel D, Ichai P. Prognosis indicator in acute liver failure: Is there a place for cell death markers? *Journal of Hepatology*. 2010; 53: 593–595
21. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97–106
22. Ozer J, Ratner M, Shaw M, Bailey W, Schomaker S. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicol*. 2008; 245: 194-205
23. Gazzard GB, Henderson MJ, and Williams R. Factor VII levels as a guide to prognosis in fulminant hepatic failure. *Gut*. 1976; 17(7): 489–491
24. Schiødt FV, Ott P, Tygstrup N, Dahl B, Bondesen S. Temporal profile of total, bound, and free Gc-globulin after acetaminophen overdose. *Liver Transpl* 2001; 7:732-738
25. Dahl B, Schiødt FV, Rudolph S, Ott P, Kiaer T, Heslet L. Trauma stimulates the synthesis of Gc-globulin. *Intensive Care Med* 2001;27:394-399
26. Frank V. Schiødt, George Ostapowicz, Natalie Murray et al. Alpha-fetoprotein and prognosis in acute liver failure. 2006; 12(12): 1776-1781
27. Chae MS, Moon KU, Chung HS, Park CS, Lee J, Choi JH, et al. Serum interleukin-6 and tumor necrosis factor- α are associated with early graft regeneration after living donor liver transplantation. *PLoS ONE*. 2018; 13(4): e0195262
28. Bhatia V, Lodha R. Intensive Care Management of Children with Acute liver Failure. *Indian J Pediatr*. 2010; 77: 1288-1295
29. Arora NK, Mathur P, Ahuja A, Oberoi A. Acute liver failure. *Indian Journal of Pediatrics*. 2003: 70-73
30. Treem RW. Fulminant hepatic failure in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: S33-S38

31. Nițescu V. Intoxicația acută cu paracetamol (acetaminofen). În Ulmeanu C, Nițescu V, editori. Intoxicațiile acute la copil și adolescent. Oltenița. România: Tridonia. 2015; 20: 171-188
32. Mouzaki M, Vicky N. Acute Liver Failure in Children, *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2010; 11(3): 198–206
33. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, et al. Successful use of Molecular Absorbent Regenerating System (MARS) dialysis for the treatment of fulminant liver failure in children accidentally poisoned by toxic mushrooms ingestion. *Liver Int* 2003;23(3): S27-1
34. Ulu AC, Kuran S, Kurtaran B et al. Plasmapheresis in the treatment of acute liver failure: a case report and a review of the literature. *Viral Hepatitis Journal* 2015; 21(13): 98-101
35. Winchester JF, Boldur A, Oleru C, Kitiyakara C. Use of dialysis and hemoperfusion in treatment of poisoning. În: *Handbook of Dialysis*, 4th ed., Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007: 300
36. Winchester JF. Hemoperfusion. În Horl WH, Koch KM, Lindsay RM, Ronco C: *Replacement of renal function by dialysis*, Springer Netherlands, 2004: 439-459
37. Bhatia V, Bavdekar A, Yachha KS. Management of Acute Liver Failure in Infants and Children: Consensus Statement of the Pediatric Gastroenterology Chapter, Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr* 2013; 50: 477-482

LUCRĂRI PUBLICATE

1. **Novel Mutation in GALT Gene in Galactosemia Patient with Group B Streptococcus Meningitis and Acute Liver Failure.** Grama A, Blaga L, Pop LT. *Medicina*; 55(4): 91
2. **Acute Liver Failure secondary to toxic exposure in children.** Grama A, Aldea C, Pop TL et al. *Archives of Medical Science* 2019 (in press).
3. **Treatment of acute liver failure in children.** Grama A, Pop TL. *Pediatru.ro*. 2019; 53(1): 30-35.