

SINDROAMELE DE OVERLAP ÎN CADRUL PATOLOGIEI AUTOIMUNE HEPATICE

REZUMAT

PARTEA I CONSIDERAȚII GENERALE

Afecțiunile Hepatice Autoimune sunt afecțiuni cronice inflamatorii caracterizate patogenice printr-un atac imunologic îndreptat împotriva hepatocitelor și/sau epiteliului ductelor biliare. Cele trei categorii de afecțiuni hepatice autoimune sunt Hepatită Autoimună (HAI), Ciroză Biliară Primitivă (CBP) și Colangită Sclerozantă Primitivă (CSP). Termenul de Sindroame de Overlap (SO) a fost introdus în hepatologie pentru a descrie entitățile clinico-patologice care prezintă un pattern mixt – colestatic și hepatitic în ceea ce privește tabloul clinic și biologic, profilul serologic și caracteristicile histopatologice. Ele mai sunt denumite “variant syndromes” și se referă la pacienții cu Hepatită Autoimună care însă prezintă și caracteristici de Ciroză Biliară Primitivă sau Colangită Sclerozantă Primitivă (sau invers, pacienți care prezintă criteriile de încadrare în diagnosticul de afecțiune hepatică colestatică dar au aspecte sugestive pentru Hepatită Autoimună. Nu s-a realizat încă o standardizare a criteriilor de diagnostic al sindroamelor de overlap autoimune hepatice. Posibilitatea prezentei unui sindrom de overlap trebuie luată în considerare încă de la diagnosticarea unui pacient cu o afecțiune autoimuna hepatică [2]. Întotdeauna una din componentele diagnosticului de SO este HAI [5]. SO reprezintă o proporție semnificativă (cca 10 %) din totalul afecțiunilor hepatice autoimune.[5,6,7]

1. Afecțiuni hepatice autoimune:

Stabilirea diagnosticului de HAI, CBP sau CSP se bazează pe criterii clinice, biochimice, histopatologice și colangiografice, nici unul neavând însă valoare diagnostică absolută și majoritatea având specificitate și sensibilitate reduse pentru diagnostic.(tabel 1)

Tabel 1. Afecțiuni hepatice autoimune

	HAI	CBP	CSP	CAI
Raport femei:barbati	4:1	9:1	1:2	9:1

	HAI	CBP	CSP	CAI
Constante biologice crescute predominant	ALT,AST	Fosfataza Alcalina, GGT	Fosfataza Alcalina, GGT	Fosfataza Alcalina, GGT
Fractiune Ig serice crescute	IgG	IgM	IgG,IgM	IgM
Autoanticorpi	ANA,ASMA,LKM, SLA,pANCA	AMA AMA-M2	p-ANCA	ANA,ASMA
Asociere HLA	A3,B8,DR3,DR4	DR8	DR52	B8,DR3,DR4
Histologie	Hepatita de interfața cu infiltrat limfoplasmocitar moderat/sever	Leziuni ductale floride	Leziuni fibrozante ale ductelor biliare	Leziuni floride ale ductelor biliare
Diagnostic	Scor HAI >15	AMA-M2 pozitivi pattern biologic colestatic histologie compatibila	Modificări colangiografice (stenoze/dilatatii), Pattern biologic colestatic boala inflamatorie colonica asociata p-ANCA pozitivi	Pattern biologic colestatic AMA negativ ANA sau ASMA pozitivi histologie compatibila cu PBC
Tratament medical de prima linie	Imunosupresor (Corticosteroizi+ Azathioprina)	UDCA	UDCA	UDCA
Istorie naturala netratata	Uneori ușoara Insuficienta hepatică acuta/cronica Hipertensiune portala	Uneori stabila Hipertensiune portala progresiva si/sau Insuficienta hepatică cronica	Episoade colangirtice Hipertensiune portala Ciroză Biliara, Insuficienta hepatică	Uneori stabila Hipertensiune portala progresiva si/sau Insuficienta hepatică cronica

ALT - alaninaminotransferaza

AST - aspartataminotransferaza

GGT – gammaglutamiltranspeptidaza

ANA - Anticorpi antinucleari

ASMA - Anticorpi anti fibra musculara neteda

AMA - Anticorpi antimitocondriali

p-ANCA - Anticorpi anticitoplasma neutrofilica cu dispozitie perinucleara

UDCA - Acid Ursodeoxicolic

2. Clasificarea Sindroamelor de overlap

Sindroamele de overlap « adevarate » : overlap HAI cu CBP și cel HAI cu CSP

Sindroame «outlier» (neclasificabile) denumite astfel pentru că nu întrunesc criteriile propriuzise de SO între HAI și una dintre afecțiunile colestatice clasice:

Colangita Autoimuna (CAI) (Ciroză Biliară Primitivă AMA –negativă), SO HAI –CAI (a cărei existență este pusă sub semnul întrebării) și Hepatita Criptogenică sau seronegativă..

Sindroamele de overlap « secvențiale » sau “changing- diagnosis “ în care, la un pacient cunoscut cu un diagnostic de afecțiune hepatică autoimună, la un moment dat în cursul evoluției profilul clinic biologic se schimbă , de cele mai multe ori de la CBP la HAI [5] , precum și de la HAI la CSP [7]. Aceste situații sunt însă mai puțin frecvent întâlnite.

3.Sindromul de Overlap HAI-CBP este cel mai frecvent întâlnit în practică dintre SO și există în două variante (tabel 2):

Tabel 2. Sindromul de overlap HAI-CBP

	Varianta 1	Varianta 2
Tablou histologic	Predominant HAI	CBP
AMA	Pozitivi	Negativi
ANA/SMA	Mai rar decât în HAI	Mai frecvent decât în CBP
γ –globuline serice	Mai scăzute decât în HAI	Mai scăzute decât în HAI
IgG seric	Mai scăzute decât în HAI	Mai scăzute decât în HAI
IgM seric	Mai crescute decât în HAI	Mai scăzute decât în CBP
Tablou biochimic	Fosfataza Alcalină, γ-GT, AST și/sau ALT crescute	Fosfataza Alcalină, γ-GT, AST și/sau ALT crescute

În aproape toate situațiile, la prezentarea la medic, CBP este primul diagnostic, ulterior găsiindu-se manifestări de overlap cu HAI. Colectivul francez condus de Chazouilleres a stabilit drept criterii pentru diagnostic combinația a câte două din trei modificări caracteristice pentru fiecare dintre afecțiuni (ca în tabelul de mai jos) .[5]. Acest sistem este cel mai utilizat în practică

Criterii de diagnostic pentru SO HAI-CBP (Chazouilleres et al ,1998)

HAI (2 din 3 criterii)

- (1) ALT > 5 × N
- (2) IgG > 2 × N sau SMA +
- (3) PBH: piecemeal necrosis moderat/sever periportal/periseptal

CBP (2 din 3 criterii)

- (1) F. Alcalina $> 2 \times N$ sau γ -GT $> 5 \times N$
- (2) AMA+
- (3) PBH: leziuni ductale floride

Tratamentul SO HAI-CBP. Prevalența redusă a SO HAI-CBP face imposibilă realizarea unor trialuri terapeutice controlate. Nu este cert în ce măsură pacienții cu SO CBP-HAI necesită adăugarea terapiei imunosupresoare la UDCA[146], dar în majoritatea studiilor s-au obținut rezultate mai bune la administrarea terapiei combinate. La pacienții cu PBC tratată cu UDCA la care în evoluție se stabilește și diagnosticul de HAI (SO “secvențial”) este cert necesară adăugarea terapiei imunosupresoare.[129]. Transplantul hepatic este tratamentul de elecție pentru pacienții cu afectare hepatică end-stage.

4. Sindromul de overlap HAI-CSP

Acesta este cel mai bine definit și descris dintre toate SO, și reprezintă tipul clar de SO cu manifestări simultane ale celor două hepatopatii componente. În timp ce SO HAI-CBP se întâlnește la adulți, SO HAI-CSP a fost descris predominant la copii și adolescenți, dar și la adulții tineri [6], [7], [178]. S-a demonstrat o frecvență a SO HAI-CSP bazată pe examenul histopatologic la 6% din pacienții cu HAI [2]. Într-un studiu prospectiv recent publicat, realizat în Italia ce a cuprins 41 de pacienți cu CSP s-au folosit următoarele criterii de diagnostic: (1) scor HAI > 15 ,

(2) ANA sau ASMA pozitivi în titru $> 1:40$ și

(3) aspect histologic hepatic cu piecemeal necrosis, rozete, infiltrat inflamator limfocitar, inflamatie moderată-severă portala și periportală[177]. Există și cazuri cu “SO secvențial HAI-CSP”.cu dezvoltarea uneia din afecțiuni la intervale variabile după prima [183]fără a exista manifestări specifice la diagnosticul inițial care să aibă o valoare predictivă pentru această evoluție. UDCA în doze crescute (25-30 mg/kg c/zi), combinat cu corticoterapia s-a utilizat în tratamentul pacienților cu SO HAI-CSP, cu rezultate favorabile asupra evoluției pe termen lung. [7], [180], [119],[177] deși nu există trialuri terapeutice controlate. Prognosticul pacienților cu SO HAI-CSP s-a constatat a fi mai bun față de al pacienților cu CSP [177], dar mai

prost decât al pacienților cu HAI [186]. Transplantul hepatic este indicat în cazurile cu afectare hepatică end-stage.

5. Sindroame „outlier”

5.1. Colangita Autoimună (CBP AMA negativa)

Colangita autoimună (CAI) este o afecțiune idiopatică, caracterizată prin prezența ANA și /sau ASMA în ser și aspect colestatic clinic, biochimic și histopatologic, în absența AMA.[152], [153], [155]. Există controverse privind înscrierea acestei afecțiuni în spectrul afecțiunilor hepatice cronice autoimune. CAI a fost, pe rând, considerată o variantă a CBP [154],[156],[157], o variantă a HAI [2],[158] , un overlap al celor două afecțiuni [159] sau o entitate distinctă.[155] , [160]. Astăzi opiniile se îndreaptă spre un consens în a considera CAI o variantă a CBP (de unde și denumirea, frecvent utilizată de “CBP AMA-negativă) și a o considera o variantă “outlier”(neclasificabilă) de overlap autoimun. În practică, se poate stabili diagnosticul de CAI atunci când sunt întrunite următoarele criterii [152],[37]:

- 1.-ANA si/sau ASMA pozitivi si/sau hipergammaglobulinemie
2. -AMA negativi prin imunofluorescenta
3. -Pattern biochimic si/sau histologic de colestază și lezare hepatocelulară
4. -Excluderea afecțiunilor hepatice virale, toxice sau metabolice, ca și a CSP (aspect colangiografic normal, absenta bolii inflamatorii intestinale)

Tratamentul CAI. Nu s-au efectuat trialuri controlate ;ca și în CBP, tratamentul pacienților cu CAI consta în administrarea de UDCA în doze de 13-15 mg/kg c/zi.,cu rate de răspuns similare cu ale pacienților cu CBP AMA pozitiva .Dacă după 6-8 luni de tratament la pacienți complianți nu se înregistrează ameliorarea parametrilor biochimici, se adăuga corticoterapie si/sau azathioprina în dozele uzuale.[175], [176].

5.2. Hepatita criptogenică

Hepatita criptogenică (HC) este un sindrom outlier întrucât nu poate fi clasificată serologic. Aproximativ 13% din pacienții cu hepatită nonvirală au toate manifestările de hepatita cronică dar nu prezintă nici un tip de autoanticorpi caracteristici HAI, CBP sau

CSP [2] Aceasta este însă singura deosebire, în rest, pacienții cu HC au toate caracteristicile clinice, biologice, histologice similare celor cu HAI. Cazurile de HC sunt rare iar cel mai probabil scenariu este acela că este de fapt vorba de pacienți cu HAI surprinși într-un moment evolutiv-precoc în evoluția bolii- în care sunt seronegativi. De aceea se recomandă în aceste cazuri repetarea determinărilor serologice la un interval de timp de la debutul bolii, când este posibil să fie detectabili ANA și/sau SMA precum și hipergammaglobulinemia.[192]. Acești pacienți răspund bine la corticoterapie, de aceea trebuie tratați cu aceleași scheme terapeutice ca și pacienții cu hepatită autoimună în ciuda seronegativității lor.

PARTEA a II-a

CONTRIBUTII PERSONALE

1. Introducere: Sindroamele de overlap nu se intalnesc rar în practica clinică, în diferite studii gasindu-se o frecvență de până la 10-20% a SO între pacienții adulți cu HAI și CBP, în timp ce SO între HAI și CSP, apanajul predominant al vârstelor tinere, poate fi prezent la 6-8% dintre pacienții cu HAI și CSP la vârstele respective.[2]. Până în prezent, în țara noastră nu există lucrări publicate asupra pacienților incadrabili în diagnosticale de SO urmăriți în dinamică pe termen lung, cu excepția unui studiu efectuat în Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie de la Fundeni și publicat în 2004, cu privire la incidența și factorii predictivi ai SO la pacienții cu HAI.[131.] De asemenea, nu s-au efectuat studii privind tratamentul și evoluția acestor pacienți .

2. Obiective: Interesul pentru această lucrare a pornit de la faptul că stabilirea diagnosticului de SO la un pacient cu tablou mixt-hepatitic și colestatic și polimorf, reprezintă, în condițiile absenței unor criterii diagnostice standardizate , o provocare reală pentru clinician; Lucrarea se constituie într-un studiu clinico-statistic, în cea mai mare parte prospectiv dar și cu o componentă retrospectivă, fiind incluse și date anterioare demarării sale, care își propune evaluarea pacienților cu sindroame de overlap –variante ale hepatopatiilor cronice autoimune: frecvența, caracteristici clinice, biochimice, serologice, histopatologice, factori predictivi pentru diagnostic și evoluție, stadii

evolutive, prognostic, posibilitați terapeutice și răspuns la tratament, urmărite la pacienții cu SO prin încadrarea acestora în grupurile mari de pacienți cu afecțiuni autoimune “clasice”- HAI, CBP , CSP, în scopul detectării cât mai precoce a asocierilor autoimune la un pacient, pentru o monitorizare cât mai eficientă și o abordare terapeutică optimă.

În lipsa unor criterii clare de diagnostic, a unor algoritmi de diagnostic și tratament pentru acești pacienți , mi-am propus ca această lucrare să determine concluzii care să ajute în practica clinică la orientarea cât mai rapidă a clinicianului către diagnostic și alegerea adecvată a tratamentului.

Din lotul de studiu , vor fi caracterizate pe rând

1. Sindromul de Overlap între Hepatită Autoimună și afecțiunile colestatice clasice (Ciroză Biliară Primitivă și Colangita Sclerozantă Primitivă) , comparativ cu Hepatită Autoimună .

2. Sindromul de Overlap între Hepatită Autoimună și Giroză Biliară Primitivă comparativ cu Giroză Biliară Primitivă ”clasica”.

3. Sindromul de Overlap între Hepatită Autoimună și Colangita Sclerozantă Primitivă comparativ cu tabloul Colangitei Sclerozante Primitive ”clasice”

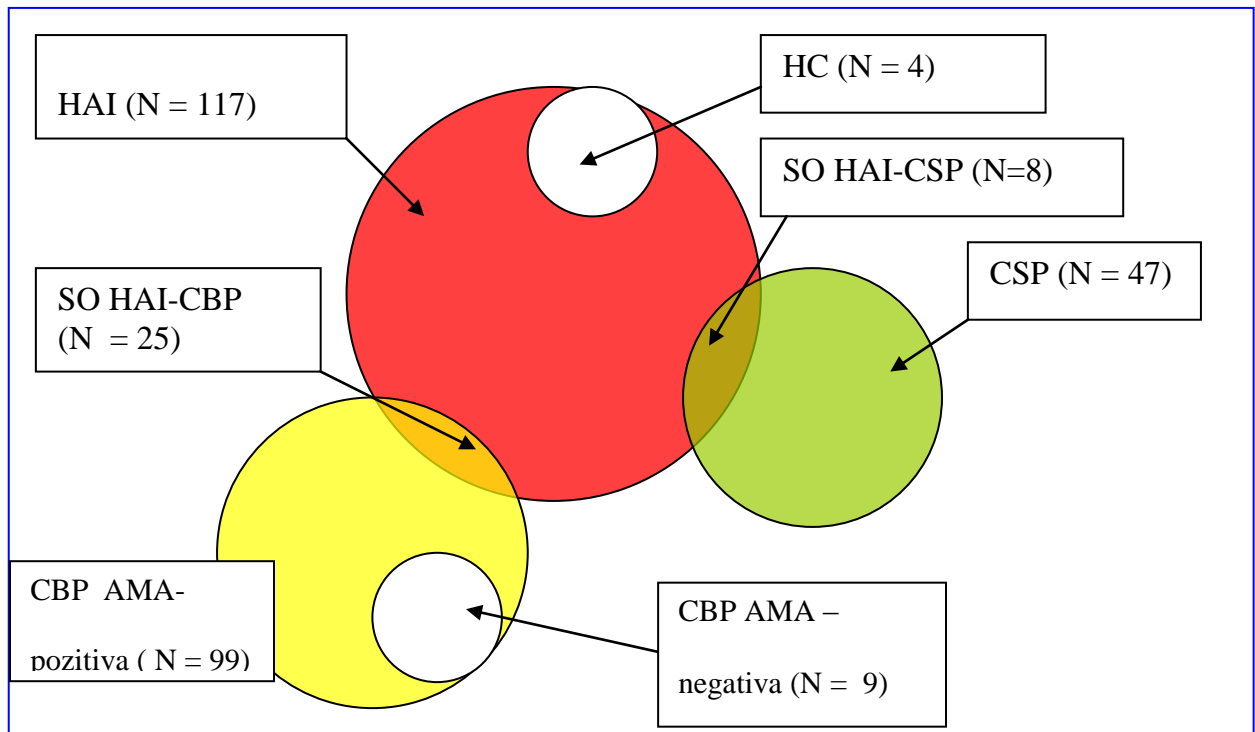
4. Giroză Biliară Primitivă AMA negativă comparativ cu Giroză Biliară Primitivă AMA-pozitivă

5. Hepatită Criptogenică sau seronegativă.

3. Definirea populației totale de studiu

Populația totală de studiu, a fost constituită din cei 305 pacienți cu afecțiuni hepatice autoimune diagnosticați , urmăriți și tratați în intervalul ianuarie 2000- iunie 2009 în Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie din Institutul de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni , astfel: 150 de pacienți cu HAI 133 cu CBP și 55 cu CSP. inclusiv pacienții cu trăsături comune care indeplinesc condițiile de includere în diagnosticul de SO HAI/CBP și HAI /CSP , cei cu CBP AMA-negativă (CAI) și de asemenea au fost patru pacienți cu Hepatită Criptogenică (seronegativă) (fig

2.)



25 de pacienți au întrunit criteriile de diagnostic pentru SO între HAI și CBP și 8 pacienți pentru SO între HAI și CSP, cei 33 de pacienți cu SO reprezentând 10.67% din totalul populației cu patologii autoimune incluse. 13 pacienți au fost etichetați cu ceea ce se consideră a fi sindroame "outlier" sau neclasificabile CBP AMA negativă sau Colangita Autoimună, respectiv Hepatită Criptogenică

4. STUDIUL 1. Sindromul de Overlap între Hepatita Autoimună și afecțiunile hepatice cronice colestatice - Ciroza Biliară Primitivă și Colangita Sclerozantă Primitivă - Caracteristici clinice, paraclinice, histologice și evolutive

Obiective: Studiul își propune evaluarea pacienților care pot fi diagnosticați cu SO între HAI și afecțiunile hepatice cronice colestatice (CBP și CSP) din punct de vedere clinic, biologic, serologic și histologic, prin compararea lor cu pacienții cu HAI; de

asemenea, stabilirea factorilor predictivi pentru diagnosticul de overlap la pacienții cu HAI, evaluarea răspunsului terapeutic al pacienților cu SO și particularitățile lor evolutive comparativ cu pacienții cu hepatită autoimună.

Pacienți și metoda:

Au fost incluși în studiu pacienții diagnosticați în Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie Fundeni în intervalul ianuarie 2000-iunie 2009 cu HAI inclusiv cei cu manifestări mixte hepatitice și colestatice, diagnosticați cu SO. Diagnosticul pacienților cu HAI s-a bazat pe scorul rezultat din sistemul de scorificare a HAI (IAHG) [31], pe baza criteriilor clinice, biochimice, serologice și histopatologice., precum și a răspunsului la tratament. Prin utilizarea acestui scor pacienții au fost încadrați în categoriile de HAI “definită” cu un scor de peste 15 puncte în absența terapiei și de peste 17 posttratament sau “HAI probabilă” cu un scor cuprins între 10 și 15 puncte pretratament și între 12 și 17 puncte posttratament. Diagnosticul de SO HAI-CBP s-a stabilit la pacienții cu pattern mixt hepatitic și colestatic al manifestărilor clinice, al tabloului biologic și serologic, precum și al aspectului histopatologic, folosindu-se criteriile Chazouilleres [5.] constând în prezența a cel puțin două din următoarele trei criterii pentru CBP

(1). Fosfataza Alcalină $> 2 \times N$ sau γ -GT $> 5 \times N$,

(2).AMA $\geq 1:40$

(3) Biopsie hepatică cu aspecte de leziuni ductale floride

și respectiv pentru HAI: (1) ALT $> 5 \times N$

(2) IgG $> 2 \times N$ sau ASMA pozitivi,

(3) Biopsie hepatică cu aspect de piecemeal necrosis moderat-

sever limfocitar portal sau periportal.

Analiza statistică: Pentru prelucrarea statistică s-a folosit programul SPSS 13.0 pentru Windows. Pentru compararea variabilelor nominale s-au folosit tabelele de contingenta și testul chi-square pentru evaluarea existenței unei diferențe semnificative între două sau mai multe esanțioane formate din date de frecvență; de asemenea s-a folosit testul Fisher exact. ($p < 0.05$ fiind considerat semnificativ statistic) Pentru estimarea supraviețuirii, a timpului de urmărire și vechimii bolii la diagnostic s-au folosit curbele Kaplan – Meier. Compararea curbelor s-a făcut cu ajutorul testului Wilcoxon și al testul log-rank. Pentru compararea a două medii s-a folosit metoda de

analiză de varianță ANOVA , iar pentru analiza multivariata- metoda de analiză de covarianță ANCOVA. Reprezentarea grafică a mediilor s-a realizat folosind histogramele de frecvență . Formulele de predicție s-au calculat cu ajutorul regresiei logistice

Rezultate: Cei 150 pacienți cu HAI ,incluzand aici și pe cei cu manifestări de overlap sunt predominant de sex feminin (123 cazuri) cu o vârstă medie de 42.70 ± 12.198 ani. 33 de pacienti (22%) au întrunit criteriile pentru diagnosticul de SO (cu CBP 16.67% și cu CSP 5.33%).

. Nu am constatat diferențe semnificative între pacienții cu și cei fără manifestări de overlap în ceea ce privește proporția pacienților de sex feminin, vârsta pacienților și vârsta la momentul diagnosticului , si durata manifestărilor bolii până la stabilirea diagnosticului. HAI a fost diagnosticată la 78 pacienți în stadiul de hepatită cronică (66.67%) și la 39 pacienți (33.33%) în stadiul de ciroză hepatică, dintre care 29 în stadiul compensat (24.7%) și 12 în stadiul de ciroză decompensată (8.54%). Dintre pacienții cu SO au fost diagnosticați 19 în stadiul de hepatită cronică (57.57%) ($p=0.448$), 14 în stadiul de ciroză compensată (42.42%) ($p=0.448$) și numai 2 pacienți în stadiul decompensat (36.36%) Manifestările clinice subiective la debutul bolii și datele obiective sunt similare la pacienții cu HAI și la cei cu SO, cu excepția puritului cutanat ca manifestare de debut care se întâlnește semnificativ mai frecvent la pacienții cu SO .

Valoarea scorului de diagnostic pentru HAI , (IAHG,1999) [31] pretratament, nu prezintă diferențe semnificative statistic la pacienții cu HAI cu și fără overlap colestatic ; există însă un număr semnificativ mai mic dintre pacienții care întrunesc un scor pentru HAI “definită” și un număr semnificativ mai mare cu scor de “HAI probabilă” între pacienții cu sindroame de overlap față de cei cu HAI.. Determinările biochimice au arătat că, față de pacienții cu HAI, cei cu SO au valori semnificativ mai mari ale fosfatazei alcaline și GGT precum și ale bilirubinei serice, colesterolemiei și fracțiunii IgM a γ - globulinelor. Acești pacienți nu diferă însă de cei cu hepatită autoimună în ceea ce privește valorile transaminazelor, albuminelor serice și nivelul gammaglobulinelor, constatare valabilă și pentru profilul serologic al autoanticorpilor caracteristici HAI de tip 1 (ANA, ASMA) Asocierile autoimune extrahepatice sunt mai frecvente la pacienții cu SO (67.66%) fata de cei cu HAI (47.86) ($p = 0.05$) , spectrul acestora fiind însă asemănător: tiroidita autoimună (predomină la ambele grupuri),

Sindrom Sjogren sau Sicca , Poliartrita reumatoidă, Diabet zaharat tip 1, afecțiuni cutanate (vitiligo, eczema atopică, lupus discoid, sindrom Raynaud). Diagnosticul histopatologic s-a realizat la 96 de pacienți cu HAI și la 30 de pacienți cu overlap, aflați în stadii compensate de boală. Pacienții cu HAI au semnificativ mai frecvent hepatită de interfață severă , iar cei cu SO semnificativ mai frecvent leziuni biliare/colestază histologică ; fără a prezenta semnificație statistică, pacienții cu overlap în populația noastră de studiu au prezentat mai frecvent fibroză în stadiu avansat față de cei fără overlap. Conform analizei multivariate, factorii predictivi independenți pentru asocierea unui SO cu afecțiunile colestatice la pacienții cu HAI sunt : valoarea GGT $>2 \times N$, fracțiunea IgM a gamma globulinelor crescută , prezența leziunilor biliare/colestazei la examenul histopatologic și diagnosticul “probabil” al HAI.

98 de pacienți cu HAI au primit tratament imunosupresor cu Prednison asociat sau nu cu Azathioprină (cu excepția pacienților cu decompensare severă, și a încă două cazuri în stadiul de hepatita la care nu s-au întrunit criteriile de tratament). Pacienții cu SO au primit și UDCA, în dozele corespunzătoare asocierii fie cu CBP (15-20 mg/kg c/zi) fie cu CSP (25-30 mg/kgc/zi). 29 de pacienți cu SO au primit imunosupresoare : 7 Prednison, 20 Prednison + Azathioprina și 2 Azathioprina .Factorii preterapeutici asociați cu obținerea unui răspuns complet la tratament sunt diagnosticul în stadiul de hepatita cronică, valoarea redusă a Ig M și diagnosticul „definit” de HAI. Scorul diagnostic HAI posttratament mediu a fost de $14.243 \pm 3,618$ la cei cu hepatită autoimună și de 13.364 ± 2.897 la cei cu sindrom de overlap ($p = 0.865$). Curbele Kaplan Meier pentru decompensare și pentru supraviețuirea pacienților cu HAI și cu SO cu afecțiuni colestatice până la deces sau transplant hepatic nu arată diferențe semnificative statistice între cele două grupuri

Concluzii. Un număr semnificativ de pacienți cu HAI prezintă manifestări clinice, biologice, autoanticorpi și aspecte histologice de colestază care, combinate, pot determina diagnosticul unui SO cu afecțiunile colestatice. Practic, orice pacient cu HAI poate fi un pacient cu overlap, simultan sau , mai rar, succesiv. Cheia succesului terapeutic este diagnosticul într-un stadiu cât mai precoce al bolii pentru instituirea tratamentului adecvat. UDCA trebuie administrat pacienților cu colestază încadrați sau nu în diagnosticul de overlap, pentru ameliorarea tabloului biologic și histologic de colestază ,

lucru care poate influența favorabil răspunsul ulterior la terapia imunosupresoare. Ca și la pacienții cu HAI, tratamentul imunosupresor trebuie continuat după ameliorarea biologică, determinarea răspunsului histologic fiind util pentru evitarea recăderilor ulterioare și implicit a progresiei bolii. Asocierea imunosupresoare + UDCA în dozele și la momentele adecvate determină un răspuns terapeutic și o evoluție a pacienților comparabile cu cele ale HAI. În stadiul decompensat, tratamentul este comun cu al tuturor formelor de ciroză decompensată, transplantul hepatic fiind tratamentul curativ de elecție, mai ales având în vedere evoluția foarte bună posttransplant a acestor pacienți

5. STUDIUL 2. Particularități clinico evolutive și terapeutice ale pacienților cu Sindrom de Overlap între Hepatita Autoimună și Ciroza Biliară Primitivă comparativ cu Ciroza Biliară Primitivă

Obiective

1). evaluarea manifestărilor clinice ale pacienților cu SO între HAI și CBP, a particularităților de diagnostic biologic și serologic, aspectelor histologice și evaluarea factorilor predictivi pentru prezența unui overlap autoimun la pacienții cu CBP și

2).evaluarea răspunsului terapeutic și a evoluției acestor pacienți, în populația de pacienți cu CBP.

Material și metode: Au fost incluși pacienții diagnosticați în Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie din Institutul de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni cu CBP, incluzându-i și pe cei cu manifestări mixte (diagnosticați cu Sindrom de Overlap .CBP-HAI) între ianuarie 2000 și iunie 2009; au fost incluși numai pacienții care au beneficiat de o monitorizare în Clinică pe o perioadă de cel puțin doi ani, având cel puțin trei internări, pentru aprecierea evoluției și răspunsului la tratament. S-a efectuat pentru toți pacienții scorul de diagnostic al HAI (IAHG,1999) [31], pe baza căruia pacienții categoriile de HAI “definită” sau “HAI probabilă”. Diagnosticul de CBP s-a stabilit în cazurile de hepatopatie colestatică ce durează de cel puțin șase luni, cu AMA pozitivi în titru >1:40, aspect histologic de CBP cu leziuni ductale floride. Au fost incluși însă și pacienți cu CBP care s-au prezentat în stadiul de ciroză hepatică, compensată sau decompensată.

Diagnosticul de SO HAI-CBP s-a stabilit la pacienții cu pattern mixt hepatitic și colestatic al manifestărilor clinice, al tabloului biologic și serologic, precum și al aspectului histopatologic, folosind criteriile Chazouilleres [5] Pentru aprecierea evoluției pacienților cu CBP s-a folosit scorul prognostic Mayo care utilizează variabile clinice și biologice: vârsta (ani), bilirubina serică (mg/dl), albumina serică (g.dl), timpul de protrombină (sec) și severitatea retenției hidrosaline (prezența edemelor periferice și tratamentul diuretic). Scorul a fost calculat online la adresa <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/models.html> [85,195].

Tratamentul pacienților s-a făcut conform patternului dominant al manifestărilor clinico-biologice cu UDCA și/sau imunosupresoare.

Analiza statistică s-a efectuat folosind aceleși metode și același program ca la studiul 1.

Rezultate: Cei 133 pacienți cu CBP inclusiv cei cu overlap autoimun au o vârstă medie de 47.88 ± 10.229 ani, raportul pe sexe fiind F:B= 126:7 (96.29% femei) .25 de pacienți au fost diagnosticați cu SO HAI-CBP (18.796%).Cu excepția vârstei semnificativ mai tinere a pacienților cu SO, celelalte trăsături demografice nu au prezentat diferențe semnificative statistice. 10 pacienți au prezentat SO simultan iar 5 (toti femei)SO succesiv. Debutul bolii a fost semnificativ mai zgomotos la pacienții cu overlap față de cei cu CBP (un număr mai mare de pacienți, procentual, simptomatici la debut), ei prezentând mai frecvent artralgiile și debut cu semne de decompensare față de cei fără overlap. La momentul diagnosticului s-a efectuat biopsie hepatică la 89 pacienți cu CBP și la 22 dintre cei cu overlap, ciroza fiind prezentă histologic la un procent similar de cazuri. Varicele esofagiene au fost prezente endoscopic la 32 pacienți cu CBP (29.629%) respectiv 6 pacienți cu overlap (24%) ($p=0.765$), iar criteriile ecografice de hipertensiune portală la 34 (31.5%), respectiv 10 (40%) dintre pacienți ($p=0.256$). Tabloul biochimic a fost asemănător la pacienții cu CBP cu/fără overlap autoimun, cu excepția valorilor fracțiunii Ig G a gammaglobulinelor serice, semnificativ mai crescute la cei cu manifestări mixte Determinarea profilului serologic a demonstrat diferențe semnificative între cele două grupuri de pacienți, un număr semnificativ mai mare dintre cei cu overlap prezentând ANA și de asemenea ANA în titru crescut $> 1:80$, Anticorpi antitiroidieni și alți autoanticorpi nespecifici . Prezența ASMA a fost însă similară ca frecvență la ambele grupuri de pacienți Anticorpii anti ADN dublu catenar (anti-ds

DNA) au fost pozitivi la 11 pacienți din 24 cu overlap la care s-a efectuat determinarea (45.833%), față de 3 pacienți pozitivi cu CBP din 32 la care au fost evaluați (9.375%) ($p=0.002$). Asocierile autoimune extrahepatice asociate au fost în general aceleași și în proporții fără diferențe semnificative cu excepția tiroiditei autoimune, semnificativ mai frecventă la pacienții cu overlap față de cei cu CBP ($p=0.0160$). Prin aplicarea sistemului de scorificare pentru HAI (IAHG 1999), în grupul cu CBP 23 de pacienți au înțrunit scor de HAI "probabilă" (25.84%) și nici unul dintre pacienți scor de HAI "definită" (0%). Prin comparație, 19 pacienți cu SO (76%) au înțrunit punctaj de HAI "probabilă" ($p=0.123$) și 6 (24%) de HAI "definită" ($p=0.009$). Din analiza univariată rezultă faptul că factorii clinicobiologici asociați cu prezența sindromului de overlap cu hepatită autoimună în populația de pacienți cu ciroză biliară primitivă sunt: vârsta tânara, debutul relativ zgomotos clinic, manifestat prin prezența artralgiilor, valori crescute de peste 2 ori normalul ale fracțiunii IgG a γ - globulinelor, ALT de peste 5 ori normalul și GGT sub 5 x normalul, prezența anticorpilor antinucleari și titrul crescut al ANA peste 1:80, asocierile de autoanticorpi, tiroidita autoimună asociată, prezența hepatitei de interfață severă, precum și prezența plasmocitelor și a fenomenului de rozetare hepatocitară la examenul histopatologic, și diagnosticul "definit" de HAI Conform analizei multivariate, factorii predictivi independenți pentru prezența overlapului cu HAI la pacienții cu CBP sunt: hepatită de interfață severă și prezența rozetelor hepatocitare, valori ale GGT $<5 \times N$, Ig G $> 2 \times N$, ANA pozitivi, ANA în titru $>1:80$ și diagnosticul "definit" HAI. La toți pacienții tratați cu UDCA s-a înregistrat o ameliorare a colestazei, mai puțin la cei cu ciroză hepatică decompensată sever, practic în stadii terminale, pacienți la care s-a și efectuat transplant hepatic. Răspunsul complet inclusiv histologic al componentei autoimune a fost constatat la 12 pacienți dar nici unul dintre ei nu se afla în stadiul de ciroză la diagnostic. Remisiunea (definită biologic și histologic) s-a obținut la pacienții cu valori crescute ale transaminazelor și scăzute ale enzimelor de colestază. Majoritatea complicațiilor bolii s-au dezvoltat la pacienții diagnosticați în stadiul de ciroză hepatică documentată inclusiv histopatologic, chiar sub tratament. Deși scorul prognostic Mayo a fost semnificativ mai crescut inițial la pacienții cu overlap față de cei cu ciroză biliară primitivă, iar diferența semnificativă se mentine și după 2 ani de tratament cu UDCA, procentul complicațiilor cirozei nu diferă semnificativ între cele două grupuri de pacienți.

La pacienții cu CBP: scor Mayo inițial 5.53896 ± 1.1794 , după 2 ani de UDCA 5.03156 ± 1.71703 ; la pacienții cu SO cu HAI: scor Mayo inițial 6.17875 ± 1.0982 , iar după 2 ani 5.84141 ± 1.6392 . Curbele Kaplan –Meier pentru decompensarea hepatică la pacienții cu Ciroză Biliară Primitivă și la cei cu Sindrom de Overlap cu Hepatită autoimună, precum și pentru decesul pacienților arată că nu există diferențe semnificative statistice între pacienții cu CBP și cei cu SO.

Concluzii: Sindromul de overlap cu HAI este destul de frecvent întâlnit la pacienții cu CBP în practica noastră; trăsăturile clinice, biologice, serologice și histologice care îi diferențiază pe acești pacienți de cei cu CBP sunt cele care se asociază cu diagnosticul de HAI. Acest tip de overlap se poate manifesta fie simultan (de cele mai multe ori) , fie succesiv, prin apariția unor caractere de HAI la un pacient care era diagnosticat cu CBP și care, la un moment dat, își schimbă profilul clinico biologic, de cele mai multe ori prin apariția unui tablou “hepatitic” cu valori crescute ale transaminazelor chiar sub tratamentul cu UDCA care până atunci dăduse rezultate foarte bune. Problema overlapului între HAI și CBP rămâne controversată , atât în ceea ce privește diagnosticul și încadrarea sindromului cât și abordarea terapeutică., nefiind clar dacă acest sindrom de overlap reprezintă o entitate distinctă, un spectru evolutiv continuu între cele două afecțiuni constituente sau, mai simplu, un subgroup al uneia dintre aceste afecțiuni; cel mai probabil este vorba de a două varianta Oricum am încadra sindromul de overlap, pentru practică este important sa fie luată în considerare existența sa la orice pacient cu oricare din afecțiunile constituente, în oricare moment al evoluției sale, pentru completarea investigațiilor în scopul unui diagnostic precoce care să constituie o bază pentru eficiența tratamentului. În momentul în care peste tabloul de colestază caracteristic cirozei biliare primitive (mai mult sau mai puțin exprimat- în cazul celor cunoscuți deja cu diagnosticul și aflați sub tratament cu UDCA se suprapune un tablou clinico-biologic”hepatitic”, determinările serologice și examenul histopatologic sunt mandatorii pentru diagnostic, iar terapia imunosupresoare trebuie introdusă cat mai rapid.

6 STUDIUL 3. Particularități clinico biologice, histologice și evolutive ale pacienților cu Sindrom de Overlap între Hepatita Autoimună și Colangita Sclerozantă Primitivă - comparativ cu Colangita Sclerozantă Primitivă

Obiective: Evaluarea manifestărilor clinice, biologice, histopatologice ale pacienților cu overlap HAI-CSP, identificarea factorilor cu valoare predictivă pentru diagnosticul sindromului de overlap cu HAI la pacienții cu CSP, precum și aprecierea evoluției acestor pacienți comparativ cu un grup de pacienți cu CSP “clasică”

Material și metode: Au fost incluși în studiu 55 de pacienți diagnosticați cu Colangită Sclerozantă Primitivă, tratați și monitorizați în Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie din Institutul de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni în perioada ianuarie 2000-iunie 2009, având cel puțin trei ani de urmărire în clinică, cu cel puțin trei internări în acest interval; pacienții au fost urmăriti prospectiv începând din anul 2002. Diagnosticul de CSP și SOcu elemente caracteristice CSP s-a efectuat prin evaluarea arborelui biliar colangiografic, fie prin Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN), fie prin colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP). Pentru aprecierea evoluției pacienților s-a folosit scorul prognostic Mayo care folosește drept variabile vârsta (ani), bilirubina serică (mg/dl), albumina serică (g/dl), AST (UI/l) și prezența sau absența hemoragiei digestive superioare prin efracție variceală în antecedente [117], și a fost calculat on line la adresa <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/models.html>. Scorul Mayo pentru CSP determină încadrarea pacientului în trei rupe de risc (Scor < 0-grup de risc redus, scor cuprins între 0 și 2- risc intermediar, scor > 2 grup de risc crescut) pentru deces, o creștere cu 1 unitate a scorului însemnând o creștere de 2.5 ori a riscului de deces. Tratamentul pacienților s-a efectuat conform patternului dominant al manifestărilor clinico-biologice cu UDCA și/sau imunosupresoare

Analiza statistică s-a efectuat folosind aceleași metode și același program ca la studiul 1.

Rezultate: Cei 55 pacienți cu CSP sunt în raport pe sexe F/B=21/34, (F= 38.181%), și au o vârstă medie de 36.13 ± 10.312 ani; cei 8 pacienți cu manifestări de overlap între HAI și CSP reprezintă 14.5% dintre pacienții cu CSP. Caracteristicile demografice și clinice - stadiul bolii hepatice la diagnostic nu sunt semnificativ diferite între pacienții cu CSP și cei cu manifestări de overlap cu excepția unei nete predominanțe a sexului feminin în grupul cu manifestări mixte față de predominanța masculină în CSP. Bolile inflamatorii intestinale au fost prezente la diagnosticul afecțiunii hepatice la 28 de pacienți în grupul cu CSP (59,57%) (14 cu Rectocolită Ulcerohemoragică RUH, 13 cu

Boală Crohn și 1 –Colita Nedeterminată) , iar în grupul pacienților cu overlap autoimun la 2 pacienți (25%) (1-RUH, 1- Boală Crohn) ($p=0,070$). Diagnosticul de sindrom de overlap între HAI și CSP s-a stabilit în 4 cazuri simultan, dar în alte 4 cazuri manifestările caracteristice fiecărei afecțiuni hepatice au apărut succesiv(la 2 pacienți diagnosticul inițial a fost de HAI și la 2 de CSP) Manifestările clinice la pacienții cu acest tip de overlap la momentul diagnosticului nu sunt semnificativ diferite de cele ale pacienților cu CSP. Biologic, pacienții cu overlap prezintă valori semnificativ crescute ale transaminazelor, fracțiunilor IgG și Ig M ale gammaglobulinelor serice și semnificativ reduse ale colesterolemiei comparativ cu cei cu CSP. Deși pacienții cu overlap au valori mai mici ale bilirubinei, fosfatazei alcaline și GGT, acestea nu sunt semnificative statistic Nu s-au constatat diferențe semnificative între pacienții cu și cei fără manifestări de overlap autoimun în privința anomaliilor histologice cu excepția prezenței semnificativ mai frecvente a plasmocitelor în infiltratul inflamator portal și periportal la pacienții cu overlap(75% vs 29%) Profilul serologic al autoanticorpilor arată diferențe semnificative în sensul prezenței și titrului crescut al anticorpilor antinucleari, dar nu și în ceea ce privește prezența ASMA și a anticorpilor p-ANCA . Paraclinic, s-au descris modificări colangiografice caracteristice CSP la examinarea colangio RMN la 33 pacienți cu CSP (70.21%) și la toți cei 8 pacienți cu overlap (100 %) ($p=0.078$) iar la ERCP la 39 pacienți cu CSP (82.97%) și la 6 pacienți cu sindrom de overlap (75%) ($p= 0.450$) Calcularea scorului HAI (IAHG,1999) [31] a determinat obținerea unui punctaj de peste 10 la toți pacienții cu overlap și doar la 10 pacienți cu CSP ($p=0,000$). Trei pacienți cu overlap au întrunit scor ”definit”pentru diagnostic și 5 scor de Hai ”probabilă”, în timp ce, în grupul pacienților cu CSP, cele 10 cazuri amintite au întrunit scor diagnostic ”probabil”(p=0.02) față de nici un pacient cu scor ”definit”(p=0.000). Din analiza univariată rezulta ca factorii asociați diagnosticului de overlap la pacienții cu CSP sunt : sexul feminin ($p=0.008$), transaminazele $>5 \times N$ ($p=0.001$), IgG $> 2 \times N$ ($p=0.001$), valori crescute ale Ig M ($p=0,008$), ANA pozitivi ($p=0,013$), titrul ANA $>1:80$ ($p=0.02$) , prezența plasmocitelor în infiltratul inflamator ($p=0.017$) și scorul HAI peste 10 puncte. . Nu se asociază însă cu diagnosticul de overlap autoimun autoanticorpii ASMA și p-ANCA , valorile fosfatazei alcaline , GGT și ale gammaglobulinelor serice în totalitate.Conform analizei multivariate, factorii predictivi independenți pentru afirmarea unui diagnostic de

sindrom de overlap la pacienții cu CSP sunt sexul feminin, prezenta unor valori crescute ale transaminazelor $>5 \times \text{NI}$, Ig G $> 2 \times \text{N}$ și valori Ig M $> \text{N}$, prezenta ANA în titru mai mare de 1:80 și a plasmocitelor în infiltratul inflamator pe biopsia hepatică. Alte afecțiuni autoimune extrahepatice (cu excepția BII) au fost prezente la 17 pacienți cu CSP (36.17%) și la 5 pacienți cu overlap (62.50%) ($p=0.155$) Testele de colestază s-au modificat ne semnificativ sub tratament cu UDCA atât la pacienții cu CSP "clasica", cât și la cei cu overlap autoimun. Sub tratament imunosupresor la pacienții cu SO s-a înregistrat o scădere semnificativă a valorilor transaminazelor ($367.38 \pm 121.114 \text{ UI/l}$ pretratament, $108.644 \pm 101,223 \text{ UI/l}$) ($p<0.05$), dar nici unul dintre pacienții cu overlap între HAI și CSP nu a ajuns la remisiunea completă a bolii conform criteriilor definitorii ale răspunsului terapeutic în hepatită autoimună. Scorul de prognostic Mayo pentru colangita sclerozantă primitivă nu a fost diferit semnificativ între cele două categorii de pacienți nici înainte, nici după doi ani de tratament : de remarcat însă este faptul că, în timp ce valoarea sa a crescut la pacienții cu CSP, ea a scăzut la cei cu overlap autoimun. De menționat apariția, pe parcursul urmăririi a 8 cazuri de colangiocarcinom în grupul de pacienți cu CSP și nici unul în grupul cu SO. Imagistic s-au diagnosticat stenoze dominante la 18 pacienți cu CSP și doar la 2 cu overlap. Curbele Kaplan-Meier pentru decompensarea afecțiunii hepatice și pentru supraviețuirea pacienților cu CSP și a celor cu overlap demonstrează ca, deși fără semnificație statistică, pacienții cu overlap autoimun au o evoluție mai bună decât cei cu CSP.

Concluzii: Sindromul de overlap între HAI și CSP nu se întâlnește foarte rar în practica unui serviciu de hepatologie dedicat; prezența sa trebuie suspionată la orice pacient cu HAI care fie nu mai răspunde la tratament imunosupresor, dar și la pacienți cu CSP la care apar flares-uri neexplicate ale aminotransferazelor. De asemenea, prezenta colangitei sclerozante la o femeie tânără, fără boală inflamatorie intestinală asociată, trebuie să determine investigarea pacienței pentru coexistența HAI sau, în lipsa asocierii, monitorizarea sa atentă. Dozele de UDCA administrate acestor pacienți trebuie să fie la fel de mari ca și la pacienții cu CSP.

7 STUDIUL 4. **Ciroză Biliară Primitivă AMA-negativă (Colangita autoimună) –varianta a Cirozei Biliare Primitive sau entitate clinica distincta?**

Introducere: Colangita autoimună se definește prin absența AMA, autoanticorpi tipici asociați HAI, profil biochimic colestatic, absența afecțiunilor inflamatorii intersinale asociate, aspect colangiografic normal și leziuni biliare la examenul histologic [10,13] ; aspectul histologic poate fi identic cu al CBP ceea ce a dus la denumirea de CBP AMA-negativă

Obiective: Evaluarea pacienților cu **Ciroză Biliară Primitivă AMA –negativă** comparativ cu CBP AMA-pozitivă – clinic, biologic, serologic, histopatologic și evoluțiv pentru a evidenția dacă există diferențe care să îndepărteze varianta AMA –negativă de CBP sau similarități care să îndreptească opinia că fac parte din aceeași entitate.

Material și metoda. Au fost incluși pacienții cu CBP din populația de studiu (N=108); la 9 dintre aceștia anticorpii antimitocondriali nu au fost detectabili, repetat, atât la imunofluorescență indirectă cât și la EIA. Acești pacienți fac parte din cei diagnosticați și urmăriti în clinica noastră între ianuarie 2000 și iunie 2009 , cu perioade de cel puțin trei ani de monitorizare și cu cel puțin trei internări în acest interval. La 7 pacienți s-a efectuat biopsie (aceasta este obligatorie la pacienții cu CBP în absența AMA) după protocolul descris la studiile anterioare.

Analiza statistică s-a efectuat folosind aceleși metode și același program ca la studiul 1.

Rezultate: Pacienții cu CBP AMA-negativă reprezintă 8.33% din totalul pacienților cu CBP. Caracteristicile demografice și severitatea afecțiunii hepatice la debut nu diferă semnificativ la pacienții cu **Ciroză Biliară Primitivă AMA – negativă** față de cei cu AMA pozitivi. Cu excepția asteniei fizice ca simptom de debut, mai frecvent întâlnită în populația noastră de studiu la pacienții AMA negativi și a numărului redus de cazuri asimptomatice la debutul bolii la pacienții AMA –negativi, restul tabloului clinic – manifestări subiective și date ale examenului clinic obiectiv sunt similare la cele două grupuri de pacienți. Determinările biochimice și serologice au arătat valori mai crescute ale transaminazelor la pacienții AMA negativi, diferența dintre valorile medii ale GGT și Fosfatazei Alcaline situându-se la limita semnificației statistice , iar restul diferențelor

nefiind semnificative statistic. Deși datorită numărului mic de pacienți nu putem trage o concluzie certă, pacienții cu AMA-negativ au într-un procent mai mic un profil protector cardiovascular al fracțiunilor colesterolului față de cei AMA-pozitivi.

Din analiza univariată s-a observat că s-au asociat semnificativ cu Ciroza Biliară Primitivă AMA negativă valorile crescute ale aminotransferazelor, prezența anticorpilor antinucleari, a anticorpilor antinucleari în titru crescut > 1:80 și a anticorpilor antifibră musculară netedă, dar și a anticorpilor antitiroidieni.

Incidența asocierilor autoimune extrahepatice nu diferă în ceea ce privește prezența tiroiditei autoimune ci în ceea ce privește prezența diabetului de tip 1, mai frecvent la pacienții AMA negativi. Biopsia hepatică s-a efectuat la 82 de pacienți AMA pozitivi și la 7 pacienți AMA negativi, aspectele descrise la examenul histopatologic fiind fără diferențe semnificative între cele două grupuri de pacienți. Prin aplicarea sistemului de scorificare pentru hepatită autoimună (IAHG 1999), au putut fi încadrați în diagnosticul de HAI "probabil" 19 pacienți AMA + (19.19%) și 4 pacienți AMA - (44.44%) ($p=0.094$) dar nici un pacient din ambele grupuri nu a întrunit punctaj pentru diagnosticul de HAI "definită". Ca valoare calculată însă, scorul HAI a fost mai mare la pacienții AMA negativi (9.56 puncte) față de cei AMA pozitivi (7.91 puncte) ($p=0.049$).

Toți pacienții au primit tratament cu UDCA, cu mențiunea că la 15 pacienți dintre cei AMA pozitivi și la 3 pacienți dintre cei AMA negativi s-a adăugat la un moment dat, în cursul urmăririi, tratament imunosupresor, când s-au găsit valori crescute ale transaminazelor sau când au existat modificări severe inflamatorii la examenul histopatologic; imunosupresoarele au fost întrerupte după ameliorarea biologică, nu s-a efectuat biopsie hepatică pentru controlul ameliorării histopatologice. Evoluția pacienților, urmărită pe perioade de timp similare, nu arată diferențe semnificative în ceea ce privește decompensarea afecțiunii hepatice, riscul complicațiilor, variația scorului Mayo, transplantul hepatic. Scorul prognostic Mayo, care a fost inițial ușor mai crescut la pacienții AMA negativi (diferența însă ne semnificativă), după doi ani de tratament cu UDCA a scăzut în mod similar la cele două grupuri de pacienți. Curbele Kaplan Meier pentru evoluția pacienților cu CBP AMA pozitivi și AMA negativi până la decompensare, deces sau transplant hepatic indică diferențe fără semnificație statistică.

Concluzii: Deși pacienții cu CBP AMA negativi prezintă un număr redus de diferențe față de cei AMApozitivi, putând astfel considera acești pacienți ca având tot ciroză biliară primitivă, rezultatele noastre sunt limitate de numărul redus de pacienți AMA negativi precum și de faptul ca uneori AMA pot apare cu multi ani inaintea expresiei clinice și biologice a CBP deci pacienții este posibil sa fi fost pozitivi cândva, in antecedente, ulterior devenind AMA negativi asa cum sugereaza unele studii din literatură [202,203].

Opinia ca CBP AMA negativă ar putea reprezenta tot un overlap între CBP și HAI nu trebuie complet exclusă, din moment ce acești pacienți prezintă și trăsături de HAI- valori crescute ale transaminazelor, profil ANA ,diferite de cele de la pacienții AMA pozitivi. Examenul anatomopatologic tranșează in aceste cazuri diagnosticul, aspectele fiind practic întotdeauna înalt sugestive pentru CBP.

8 STUDIUL 5. Hepatita criptogenică

Introducere. Pacienții cu Hepatită Criptogenică au toate trăsăturile de HAI – clinice, biologice și aspecte histopatologice dar autoanticorpi sunt repetat negativi [3,24] Se pare ca acești pacienți vor dezvolta în timp autoanticorpi. caracteristici pentru HAI .

Obiective: Descrierea cazurilor de HC în populația noastră de studiu și urmărirea lor în evoluție.

Material și metode: S-a folosit acelasi grup de pacienți cu HAI descris la Studiul 1. (N=150), cu aceleași criterii de includere și excludere. După lipsa detectării autoanticorpilor prin imunofluorescență , s-au confirmat rezultatele prin EIA.

Rezultate. Au fost patru cazuri – toate de sex feminin, la care nu s-a detectat, la determinări repetate, prezenta autoanticorpilor, ceea ce a dus la încadrarea lor ca “Hepatită Criptogenică” sau seronegativă. Două dintre ele au fost diagnosticate în stadiul de hepatită cronică iar două în stadiul de ciroză compensată. Tabloul clinic, biologic și aspectul histopatologic au determinat însă încadrarea lor diagnostica în grupul cu HAI. Caracteristicile clinice, biologice și evolutive au fost sugestive pentru diagnosticul de HAI, dar toți pacienții au întrunit punctaj”probabil” de HAI. Biologic tabloul a fost cu citoliza cuprinsă între 2 și 5 ori normalul și enzime de colestaza ușor peste limita

superioara a normalului la toți pacienții, iar fracțiunea IgG a gammaglobulinelor serice a fost $> 2 \times N$. Histologic, diagnosticul a fost de HAI la cele trei pacienți la care s-a efectuat biopsie hepatică, cu hepatită de interfață severă, infiltrat inflamator limfoplasmocitar și, la un caz, fibroza semnificativă (pacienta diagnosticată în stadiul de ciroză). Tratamentul s-a efectuat cu Prednison monoterapie într-un caz și cu asocierea Prednison cu Azathioprina în celelalte trei cazuri, obținându-se ameliorarea biochimică la trei pacienți; evaluarea histologică posttratament s-a efectuat la un singur pacient, leziunile hepatice fiind în regresie semnificativă (practic pacienta prezenta pe biopsie numai inflamație portală). Pe parcursul urmăririi la un caz s-au găsit anticorpi ASMA și p-ANCA pozitivi după 2 ani de la prima prezentare în clinică, iar la altul, după 2.5 ani s-au găsit ANA și anti-dsDNA pozitivi. Putem concluziona ca aceste cazuri seronegative, deși evoluează (cel puțin o perioadă) fără a manifesta autoanticorpi, sunt cazuri de HAI.

Concluzii Cazurile de Hepatita Criptogenica sunt rare comparativ cu cele de HAI; diagnosticul de HAI formulat pe criterii clinice, biologice și serologice nu se poate infirma numai prin absența autoanticorpilor caracteristici; pacientul trebuie monitorizat atent în scopul surprinderii momentului în care vor apărea (eventual) autoanticorpi. Opțiunile și criteriile de tratament precum și evoluția acestor pacienți sunt identice cu cele ale pacienților cu HAI.

9 CONCLUZII GENERALE

1. Incidența SO este similară celor din literatură: în timp ce 16,66% din pacienții cu HAI au SO cu afecțiunile colestatice, 18,3% din cei cu CBP și 14,54% din cei cu CSP prezintă criterii de overlap autoimun
2. Orice pacient cu o hepatopatie cronică autoimună este un potențial pacient cu overlap. În lipsa unor criterii clare și algoritmi de diagnostic unanim acceptate

pentru sindroamele de overlap, în principiu, tablou mixt = overlap până la proba contrarie. Deși pentru diagnosticul afecțiunilor autoimune hepatice este necesară excluderea altor etiologii, diagnosticul de SO nu este unul de excludere.

3. Sindroamele de overlap sunt entități dinamice al căror pattern se poate schimba în cursul evoluției.
4. Sindroamele de overlap se manifesta fie simultan, fie succesiv, în orice ordine a afecțiunilor constituente. Ponderea manifestărilor de fiecare tip diferă de la un pacient cu SO la altul.
5. Sindromul de overlap între HAI și CBP este cel mai frecvent overlap. Pacienții cu overlap HAI-CBP se situează la mijlocul distanței între tabloul “hepatitic” caracteristic HAI și cel colestatic caracteristic CBP. Factorii predictivi pentru overlap la un pacient cu HAI fac parte din tabloul clinicobiologic, serologic și histologic de CBP. Factorii predictivi pentru prezenta SO la un pacient cu CBP fac parte din tabloul HAI. Prognosticul pacienților cu acest tip de SO este mai bun decât al celor cu HAI, dar mai puțin bun față de cei cu CBP.
6. Pacienții cu overlap CSP sunt greu de diagnosticat datorită manifestării predominant succesive a afecțiunilor constituente; ei au un prognostic mai bun fata de cei cu CSP.
7. Lipsa de răspuns al unui pacient cu o afecțiune autoimună la un tratament care anterior fusese eficient este înalt sugestivă pentru prezența unui overlap.
8. Tabloul “hepatitic” asociat patternului colestatic al unei afecțiuni autoimune hepatice impune asocierea, chiar de la suspiciunea diagnosticului de SO, a tratamentului imunosupresor celui cu UDCA, fara a mai astepta ameliorarea sub monoterapie cu UDCA.
9. Diagnosticul și inițierea tratamentului în stadii cât mai precoce ale bolii sunt predictive pentru obținerea răspunsul terapeutic.

CURRICULUM VITAE

IULIA SIMIONOV

Medic primar gastroenterologie & hepatologie

Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie

Institutul de Boli Digestive si Transplant Hepatic Fundeni

Date personale:

Data nașterii: 15 mai 1968
Locul nașterii: Ploiesti
Cetățenie: Română
Adresa (spital): Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie
Institutul de Boli Digestive si Transplant Hepatic Fundeni, Bcuresti, Șoseaua Fundeni
nr. 258, 72437 București, România
Telefoane: (401) 318 04 00; (401) 318 04 55
Fax: (401) 318 04 55
e-mail: dr_simionov@yahoo.com
Adresa Str. Octavian Goga nr 10 , Bl M60 Ap 8 sector 3 Bucuresti
Tel .021 3202660, Tel. mobil: 0744 387 304
În prezent Medic primar gastroenterologie
Secția a-3^a Gastroenterologie - Hepatologie , Centrul de Gastroenterologie &
Hepatologie, Institutul de Boli Digestive si Transplant Hepatic Fundeni, Bcuresti

Diplome, supraspecializari si competente:

1993 Diploma medic no. 890/21.10.1993, Registrul L nr. 264, Romania
1994 Promovarea examenului de rezidentiat si confirmarea ca medic rezident gastroenterologie;
Ordinul MS nr. 2212/18.07.
2000 Promovarea examenului de specialitate in gastroenterologie
si confirmarea ca medic specialist gastroenterologie; Ordinul MS nr. 90/1999/24.01.2000
2001 Cerificat de Competenta in Ecografie Generala nr. 7795/22 iunie.2001, seria A nr. 0644
2004 Promovarea examenului de primariat in gastroenterologie
Confirmarea ca medic primar gastroenterologie; Ordinul MS nr 1067 din 2004 ; Certificat
de medic primar nr. 106 din 17 oct 2004
2006 Absolvirea cursului Basics on Good Clinical Practice for Investigators VerumEdu
2007 Certificat de competenta in endoscopie digestiva diagnostica - Atestat seria C nr. 019324,
Nr de inregistrare 21244, eliberat la 15 iunie 2007

Etape medicale și universitare:

Perioada	Locul	Institutia	Functia	Descriere
1987-1993	Facultatea de Medicina Generala	UMF Carol Davilla Bucuresti	Studenta	
nov. 1993 – ian 1995	Sectiile de medicina interna, chirurgie, pediatrie, obstetrica-ginecologie	Spitalul Judetean de Urgenta Ploiesti	Medic stagiar	Stagii clinice de medicina interna, chirurgie, pediatrie, obstetrica-ginecologie,
Ian. 1995 – mar. 2000	Centrul de Gastroenterologie si Hepatologie	Institutul Clinic Fundeni Bucuresti	Medic rezident	Stagii clinice medicina interna, hematologie, ATI, oncologie, gastroenterologie
Sept. 2000 – oct 2004	Centrul de Gastroenterologie si Hepatologie	Institutul Clinic Fundeni Bucuresti	Medic specialist gastroenterologie	
Oct 2004 - prezent	Centrul de Gastroenterologie si Hepatologie	Institutul de Boli Digestive si Transplant Hepatic Fundeni, Bucuresti	Medic Primar Gastroenterologie	
Oct. 2002 – oct. 2009	Clinica 3 Medicala Cluj	UMF I Hatieganu Cluj Napoca	Doctorand	

Pregătire postuniversitară (cursuri și specializări)

Perioada	Curs
1995-1996	Curs de Gastroenterologie - U.M.F. "Carol Davila", București
1998	Curs de Endoscopie digestivă - Centrul de Gastroenterologie Fundeni
1998-1999	Curs teoretic și practic de Ultrasonografie - Compartimentul de medicină nucleară și imagistică medicală, Spitalul Clinic Fundeni
iunie 1997	Curs presimpozion la Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă Targu Mures
iunie 1998	Curs presimpozion la Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă , Poiana Brasov
7-8 mai 1999	Curs de perfectionare organizat de CPPMF și International Gastrological Club ;Tema : Cancerul de pancreas. Pancreatita cronică, Bucuresti
16 iunie 1999	Curs Postuniversitar precongres : Endoscopie digestivă și urgente în gastroenterologie, Al 8-lea Congres Național de Gastroenterologie, Timisoara,Romania
22-25 sept. 1999	Primul Curs în România al Asociației Europene pentru Studiul Ficatului, Bucuresti
21-22 apr. 2000	Al doilea Simpozion și Curs Postuniversitar organizat de Secțiunea Română a International Association of Surgeons and Gastroenterologists (IASG): "Cancerul tubului digestiv superior" și "Actualități în chirurgia hepatică", Bucuresti, Romania
14-28 oct. 2000	Curs de Gastroenterologie, Hepatogastroenterology Departement, Rijnstate Hospital, Arnhem, Olanda
1 nov. 2000	Curs pre-simpozion "Endoscopia digestivă la început de mileniu"; Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă, București,Romania
1 nov. 2000	Curs pre-simpozion "Gastroenterologia la început de mileniu" Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă, București,Romania

Perioada	Curs
martie 2001	Stagiu de pregatire in hepatologie -2 saptamani, Spit. Saint-Antoine, Paris, consecutiv Journes Francophones de Pathologie Digestive , Paris, Franta ;
27-28 apr. 2001	Al III-lea Simpozion si Curs Postuniversitar al Sectiunii Române a IASG (International Association of Surgeons and Gastroenterologists) “Actualitati in chirurgia endoscopica”, București, Romania
16 sept. 2001	Curs postuniversitar presimpozion la Simpozionul National de Gastroenterologie si Endoscopie Digestiva , Iasi
7 oct. 2001	EASL Postgraduate Course: “Tumors in the Liver”, 9-th UEGW, Amsterdam, Olanda
4-6 apr. 2002	Al 4-lea Simpozion si Curs Postuniversitar al Sectiunii Romane a IASG (International Association of Surgeons and Gastroenterologists) “Actualitati in oncologia digestiva”, București, Romania
17 apr. 2002	Postgraduate Course, 37 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Madrid, Spania
13 iunie 2002	Curs Postuniversitar: “Afectiuni colestactice hepatice”; Simpozionul Național de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva, Cluj-Napoca
28-29 sept. 2002	Al XII-lea Congres National de Hepatologie, Teatrul National, Bucuresti
19 oct. 2002	ESGE Postgraduate Course, 10 th UEGW, Geneva, Elvetia
20 oct. 2002	EASL Postgraduate Course: “Portal hypertension and its complications, current management and perspectives, 10 th UEGW, Geneva, Elvetia
17-18 mar. 2003	Tehnica de montare endoscopica a gastrostomei percutane Pancreatita cronica Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti
9-11 apr. 2003	Al 5-lea Simpozion si Curs Postuniversitar al Sectiunii Romane a IASG “Actualitati in afectiunile ficatului”
17 mai 2003	AASLD Clinical Research Workshop, DDW, Orlando, Florida, USA
17-18 mai 2003	AGA Postgraduate Course, DDW, Orlando, Florida, USA
11 iunie 2003	Nonalcoholic fatty liver disease - Curs Precongres la 38-th Annual Meeting of the European Association for the study of the Liver, Geneva, Elvetia (EASL 2003
24-27 sept. 2003	Curs Postuniversitar, Al IX-lea Congres Roman de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva, Craiova
2 nov. 2003	EASL Postgraduate Course: “ASH, NASH and hepatoprotection”, 11 st UEGW, Madrid, Spania
15-16 aprilie 2004	Cursuri Presimpozion la 39-th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2004), Berlin, Germania;
15 mai 2004	AGA Postgraduate Course : «A new Era in Gastroenterology and Hepatology », New Orleans, Louisiana, SUA
1 sept. 2004	Curs Presimpozion la Al XXV- lea Simpozion National de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva, Constanta.
14-15 oct. 2004	Cursuri presimpozion la Simpozioanele Falk 142 143,144 , Freiburg, Germania
10 –11 dec. 2004	Hepatology Course –la Asia-Pacific Association or the Study of the Liver Diseases Meeting-(APASLD), New Delhi, India
26-29 ian. 2005	Hepatology 2005 course , Royal Free and University College Medical School ;University College, Royal Free HampsteadHospital , London, UK
13-14 apr. 2005	Postgraduate Course “The liver clinic in the post-genomic era”, EASL 2005, Paris;
14-15 mai 2005	AGA Spring Postgraduate Course” Difficult Clinical Issues in Gastroenterology: Practical Advise and its Scientific Basis” ,Digestive Disease Week 2005 Chicago, Illinois SUA
26 - 27 mai 2005	EUROSON spring course ‘Ultrasonography of digestive tumors’, Cluj Napoca
9-11 iunie 2005	Curs presimpozion, Al XXVI-lea Simpozion National de Gastroenterologie, Hepatologie si

Perioada	Curs
	Endoscopie Digestiva, Timisoara
20-21 mai 2006	AGA Institute Postgraduate Course , DDW, Los Angeles, California ,SUA
21 mai 2006	Educational Activity : ‘Meeting the Challenge of Chronic Hepatitis C :Consult the experts’, Los Angeles, California, SUA
14 iunie 2006	Curs presimpozion , al XXVII -lea Simpozion National de Gastroenterologie Hepatologie si Endoscopie Digestiva, Poiana Brasov
27-28 oct. 2006	Postgraduate Course”Mechanisms of Liver Injury in Emerging Therapeutics” : AASLD Meeting, Boston, Massachussets, SUA
15 feb. 2007	Atelier de Lucru : » Ecografia Tubului Digestiv », SC Ecomedica, Bucuresti, Romania
25 mar. 2007	Postgraduate Course « Recent Progress in Basic Hepatology »,APASLD, Kyoto, Japonia
11-12 apr. 2007	Postgraduate Course “The Microscope at the Bedside” : EASL 2007 , Barcelona, Spania
14 iunie 2007	Curs Presimpozion la Al XXVIII-lea Simpozion National de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva, Sibiu, Romania
5 sept. 2007	Precongress Course,17-th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and oncologists,Bucuresti, Romania
13-14 oct. 2007	Annual Postgraduate Course American College of Gastroenterology ,Philadelphia, SUA
17-18 mai 2008	AGA Spring Postgraduate Course: “Gastroenterology and Hepatology 2008: Challenges and Controversies” at the San Diego, DDW ,SUA
18 mai 2008	SSAT Postgraduate Course “Unresolved Problems and Evolving Solutions in Surgical Gastroenterology” DDW, San Diego, California, SUA.
21-22 mai 2008	Educational Activity “Endoscopic Practice 2008:At the interface of evidence and expert opinion”-organizat de ASGE la DDW, San Diego, California, SUA
31 mai 2008	Postgraduate Course :Ultrasound in Gastroenterology and Hepatology, Timisoara, Romania
19 iunie 2008	Curs Precongres la Al X-lea Congres National de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva, Iasi,Romania.
4 nov. 2008	Postgraduate Course –AASLD, San Francisco, California, SUA
20 feb. 2009	Postgraduate Course.IBISCUS Imaging School for Contrast enhanced Ultrasound Bucuresti, Romania
28 feb. 2009	Business Presentation Program, TMI Romania
9-13 mar. 2009	Mayo School of Continuing Medical Education,Gastroenterology and Hepatology, Wailea, Hawaii, SUA
10-11 apr. 2009	Time manager- Priorities @Results Program, TMI Romania
22-23 apr. 2009	EASL Postgraduate Course “Liver Tumours’, Copenhaga, Danemarca
18 iunie 2009	Curs Presimpozion la al XXIX-lea Simpozion National de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva, Cluj – Napoca, Romania

Manifestări științifice naționale, internaționale

Perioada	Manifestare
14-15 dec. 1995	“Sesiunea Științifică a Spitalului Fundeni” București
6-8 iunie 1996	Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă, Sinaia
4-7 iunie 1997	Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă, Târgu Mureș
25-27 sept.1997	Al VII-lea Congres Național de Hepatologie, București
3-6 iunie 1998	Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă, Poiana Brașov
6-11 sept. 1998	Al 11-lea Congres Mondial de Gastroenterologie, al 9-lea Congres Mondial de Endoscopie Digestivă și al 6-lea Congres Mondial de Colo-Proctologie, Viena 1998

Perioada	Manifestare
7-8 mai 1999	Primul Simpozion organizat de Secțiunea Română a International Gastro-Surgical Club (IGSC): "Cancerul de pancreas. Pancreatita cronică"
16-19 iunie 1999	Al VIII-lea Congres Național de Gastroenterologie, Timișoara, Romania
21-22 aprilie 2000	Al doilea Simpozion si Curs Postuniversitar organizat de Secțiunea Română a International Association of Surgeons and Gastroenterologists (IASG): "Cancerul tubului digestiv superior" si "Actualitati in chirurgia hepatica", Bucuresti, Romania
9-10 iunie 2000	Falk Workshop: "Hepatobiliary Diseases: Cholestasis and Gallstones", Cluj-Napoca
14 octombrie 2000	Simpozionul "Gastroenterologia în prag de mileniu III" organizat de Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie Fundeni, UMF București
19-21 oct. 2000	Congresul Internațional ROMTRANSPLANT, București
1-3 noiembrie 2000	Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă, București
4 noiembrie 2000	Falk Symposium: "Chronic Inflammatory Bowel Diseases. Progress and Controversies at the turn of the Century", București
27-28 aprilie 2001	Al III-lea Curs al Secțiunii Române a IASG (International Association of Surgeons and Gastroenterologists), "Actualitati in chirurgia endoscopica", București
16-19 sept. 2001	Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă Iași
26-29 sept. 2001	Congresul Național de Radiologie și Imagistică Medicală, Timișoara
6-10 oct. 2001	9-th United European Gastroenterology Week (UEGW), Amsterdam, Olanda
4-6 aprilie 2002	Al 4-lea Simpozion si Curs Postuniversitar al Sectiunii Romane a IASG (International Association of Surgeons and Gastroenterologists) "Actualitati in oncologia digestiva", București, Romania
15-16 aprilie 2002	Biennial Meeting of the International Association for the Study of the Liver (IASL), Madrid, Spania, 37 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Madrid, Spania
18-21 aprilie 2002	Madrid, Spania
13-16 iunie 2002	Simpozionul Național de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva, Cluj-Napoca
28-29 sept. 2002	Al XII-lea Congres National de Hepatologie, Teatrul National, Bucuresti
19-23 oct. 2002	10 th United European Gastroenterology Week (UEGW), Geneva, Elvetia
5-7 decembrie 2002	Sesiunea Stiintifica a Institutului Clinic Fundeni si a Institutului de boli cardiovasculare "Prof. Dr. C.C.Iliescu", Bucuresti
17-18 martie 2003	Tehnica de montare endoscopica a gastrostomei percutane Pancreatita cronică Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti
9-11 aprilie 2003	Al 5-lea Simpozion si Curs Postuniversitar al Sectiunii Romane a IASG "Actualitati in afectiunile ficatului"
8 februarie 2003	Simpozionul "Noua Generatie de Terapie antivirala in hepatita cronica C", Bucuresti
17-22 mai 2003	Digestive Disease Week (DDW), Orlando, Florida, USA
26-27 iunie 2003	Al XIII-lea Congres National de Hepatologie, Bucuresti
3-6 iulie 2003	38 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Geneva, Elvetia
3 oct. 2003	Simpozionul cu tema "Rolul limfocitelor T in imunopatogeneza hepatitelor cronice "- Institutul Clinic Fundeni
24-27 sept. 2003	Al IX-lea Congres Roman de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva, Craiova
31 oct-5 nov 2003	11 st United European Gastroenterology Week (UEGW), Madrid, Spania
11-12 decembrie 2003	Sesiunea Stiintifica a Institutului Clinic Fundeni si a Institutului de boli cardiovasculare "Prof. Dr. C.C.Iliescu", Bucuresti

Perioada	Manifestare
29-31 ian. 2004	Hepatitis Clinical Update Meeting, Monte Carlo, Monaco, sponsorizat de Schering-Plough
14-18 aprilie 2004	39 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Berlin, Germania
15-21 mai 2004	Digestive Disease Week, New Orleans, Louisiana, SUA
1-3 sept.2004	AI XXV- lea Simpozion National de Gastroenterologie , Hepatologie si Endoscopie Digestiva , Constanta, Romania.
12-17 oct. 2004	Gastroenterology Week, Freiburg, Germany 2004 : 12-13 oct 2004:Falk Symposium No 142- Autoimmune Liver Disease; 14-15 oct 2004: Falk Symposium No 143 : Pancreatitis :Advances in Pathobiology, Diagnosis and Treatment ; . 16- 17 oct. 2004Falk Symposium no 144 : Gastroenterology Yesterday-Today-Tomorrow: a Review and Preview
10-16 dec 2004	Asia –Pacific Association for the Study of Liver Diseases Meeting (APASLD), New Delhi, India
12-19 aprilie 2005	40-th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2005), Paris, Franta
13- 20 mai 2005	Digestive Disease Week, Chicago, Illinois, USA
6-8 sept. 2005	AI XXVI-lea Simpozion National de Gastroenterologie , Hepatologie si Endoscopie Digestiva , Timisoara, Romania.
7-8 dec. 2005	Sesiunea Stiintifica a Institutului Clinic Fundeni si a Institutului de boli Cardiovasculare «Prof. Dr. C.C. Iliescu » Bucuresti
20-25 mai 2006	Digestive Disease Week, Los Angeles, California, USA
14-17 iunie 2006	AI XXVII-lea lea Simpozion National de Gastroenterologie , Hepatologie si Endoscopie Digestiva , Poiana Brasov, Romania.
27oct.-1nov 2006	American Association for the Study of Liver Diseases Meeting, Boston, Massachusets, USA
26 –30 martie 2007	17 th Conference of Asia-Pacific Association for the Study of Liver Diseases”Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma in Asia” Kyoto, Japan
11-15 aprilie 2007	The 42 nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver EASL 2007, Barcelona
4-6 mai 2007	Actualitati in Diagnosticul si Tramentul Hepatitelor Cronice Virale, Sighisoara, Romania
14-16 iunie 2007	AI XXVIII-lea Simpozion National de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva , Sibiu, Romania
15- 16 iunie 2007	Falk Symposium 160: “Pathogenesis and Clinical Practice in Gastroenterology”, Portoroz, Slovenia
5-8 sept. 2007	AI 17-lea congres al International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncoogists, Bucuresti., Romania
15-17 oct. 2007	American College of Gastroenterology Meeting ,Philadelphia, SUA
20-21dec.2007	Sesiunea Stiintifica a Institutului Clinic Fundeni si Institutului de Cardiologie CC Iliescu, tema : Oncologie
2-3 mai 2008	Falk Symposium 164, Budapesta, Ungaria
19-22 mai 2008	Digestive Disease Week, San Diego, California, SUA
31 mai- 3 iun 2008	EUROSON :AI XX-lea Congres al Federatiei Europene al Societatilor pentru Ultrasonografie in medicina si Biologie , A XI-a Conferinta Romana pentru Ultrasonografie in Medicina si Biologie, Timisoara, Romania
19-21 iunie 2008	AI X-lea Congres National de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva , Iasi, Romania
31 oct- 4 nov 2008	Anual Meeting of AASLD , San Francisco, California, SUA

Perioada	Manifestare
9-13 martie 2009	Mayo School of Continuing Medical Education, Gastroenterology and Hepatology, Wailea, Hawaii, SUA
22-25 aprilie 2009	The 44 nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver EASL 2009, Copenhaga, Danemarca
18-20 iunie 2009	Al XXIX -lea Simpozion National de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva , Cluj-Napoca, Romania

Lucrări publicate:

Lucrări publicate	- 68 din care 26 ca prim autor
Postere	- 51 din care 18 ca prim autor
Prezentări orale	- 5

Carti sau capitol de carte :

„Hepatita autoimuna si sarcina” I Simionov, L.Gheorghe, . În: 501 intrebari despre patologia digestiva in sarcina, sub redacția Liana Gheroghe si Cristian Gheorghe. Bucuresti, Editura Celsius , 2008: 235-257

Premii si afiliere profesionale

a. Premii

Anul	Premiu
2001	Bursă de participare la “Journées Francophones d’Hepatologie et de Gastroenterologie”, Paris, Franța
2000	Premiul pentru cel mai bun poster "Cinnarizine - a new drug inducing cholestasis" Falk Symposium, Cluj-Napoca, Romania
2003	Travel Bursary Award 38 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Geneva, Elvetia
2007	Travel Bursary Award , Falk Symposium 160: “Pathogenesis and Clinical Practice in Gastroenterology”, Portoroz, Slovenia

b. Afiliere la societati profesionale

Anul	Societate
1995 - in prezent	Membra a Societatii de Gastroenterologie & Hepatologie (SRGH)
2004 - in prezent	Membra a European Association for the Study of the Liver (EASL)
2003 - in prezent	Member of the Romanian Association for the Study of Liver
2004 - in prezent	Membru afiliat al American Gastroenterological Association (AGA)

2008 - in prezent Membru al American College of Gastroenterology (ACG)
2008 - in prezent Membru al Societatii Romane de Ultrasonografie in Medicina si Biologie (SRUMB)
2008 - in prezent Membru Afiliat al Federatiei Europene a Societatilor de Ultrasonografie in Medicina si Biologie (EFSUMB)
2008 - in prezent Membru Afiliat al Federatiei Mondiale de Ultrasonografie in Medicina si Biologie (WFUMB)

Arii de interes in cercetare

- Afectiunile autoimune hepatice
- Tratamentul hepatitelor virale
- Ciroza Hepatica
- Tehnici investigationale si terapeutice ultrasonografice

ABSTRACT

I. GENERAL CONSIDERATIONS

Autoimmune Hepatic Diseases are chronic inflammatory diseases which are characterised by an immunological attack against hepatocytes and/or ductal epithelial cells. There are three categories of autoimmune liver diseases: Autoimmune Hepatitis (AIH), Primary Biliary Cirrhosis (PBC) and Primary Sclerosing Colangitis (PSC). The term „Overlap Syndromes” (OS) has been introduced in hepatology to describe clinico-pathological entities with a mixed pattern—cholestatic and hepatic-of clinical features, biochemical data and histological appearance. They are named also „variant syndromes” by referring to patients with AIH who show characteristics of PBC or PSC (or viceversa, patients with a cholestatic disease also with features suggesting an associated AIH).

Until now, there not exist a standardisation of diagnostic criteria for OS, the main reason being a relative low incidence of these cases. The term is, therefore, sometimes unadequately used in clinical practice. The possible presence of an OS should be considered from the diagnosis of a patient with an autoimmune liver disease[2]. One of components of OS is always AIH [5].

These OS formed a significant proportion (approx 10%) of autoimmune hepatic diseases. [5,6,7]

1. Autoimmune hepatic diseases.

A diagnosis of autoimmune hepatic disease (AIH, PBC or PSC) is based on clinical and biochemical criteria, histological and cholangiographic features, no one having pathognomonic value and majority of them having low sensitivity and specificity values for diagnosis.(table 1)

Table 1.Autoimmune hepatic diseases.

	AIH	PBC	PSC	AIC
Female:male	4:1	9:1	1:2	9:1
Biological values raised predominant	ALT,AST	Alkaline Phosphatase, GGT	Alkaline Phosphatase, GGT	Alkaline Phosphatase, GGT
Serical Ig fraction raised	IgG	IgM	IgG,IgM	IgM
Autoantibodies	ANA,ASMA,LKM, SLA,pANCA	AMA AMA-M2	p-ANCA	ANA,ASMA
HLA association	A3,B8,DR3,DR4	DR8	DR52	B8,DR3,DR4
Histology	Interface hepatitis with limphoplasmocytic infiltrate	Floride ductal lessions	Fibrozant lessions of biliary ducts	Floride ductal lessions

	AIH	PBC	PSC	AIC
	moderate/severe			
Diagnosis	HAI score >15	AMA-M2 positive cholestatic biological pattern compatible histology	Cholangiografic features (stenosis/dilatations), cholestatic biological pattern Inflammatory bowel disease p-ANCA positive	cholestatic biological pattern AMA negative ANA orASMA positive Compatible histology (PBC)
First line medical therapy	Imunosupressor (Corticosteroids+ Azathioprine)	UDCA	UDCA	UDCA
Untreated natural history	Sometimes benign Acute/chronic hepatic insufficiency Portal hypertension	Sometimes stable Progressive portal hypertension and/or Chronic Hepatic Insufficiency	Cholangytic episodes Portal hypertension Biliary Cirrhosis, Hepatic Insufficiency	Sometimes stable Progressive portal hypertension and/or Chronic Hepatic Insufficiency

ALT - Alaninaminotranspherase

AST - Aspartataminotranspherase

GGT – Gamma glutamiltranspeptidase

ANA - Antinuclear antibodies

ASMA – Anti smallmuscle Antibodies

AMA – Antimitochondrial Antibodies

p-ANCA –Anti neutrophylic cytoplasm with perinuclear disposition antibodies

UDCA -- Ursodeoxycholic Acid

4. Classification of Overlap Syndromes

a. „True” Overlap Syndromes : OS between AIH and PBC and between AIH and PSC

b. „Outlier” (unclassifiable) OS, who doesn't have criteria for overlap between AIH and one of classical cholestatic diseases ; these are: Autoimmune Cholangitis (AIC) also known as AMA-negative Primary Biliary Cirrhosis, Overlap Syndrome between AIH and AIC (the existence of such overlap is controversial),and Criptogenic (or seronegative) Hepatitis.

c. „Sequential” Overlap syndromes or “changing-diagnosis “ ; in these cases, a patient diagnosed with an autoimmune disease change his evolutive pattern to another autoimmune disease (most often, from PBC to AIH) [5] and from AIH to PSC [7].These situations are less frequently seen..

3.The AIH-PBC Overlap Syndrome is the most often OS seen in clinical practice and it exists in two variants (table 2):

Table 2. Overlap Syndrome AIH-PBC

	1st variant	2nd variant
Histological features	AIH Predominant	PBC
AMA	Positive	Negative
ANA/SMA	Seldom than in AIH	Often than in PBC
Serical γ –globulines	Lower than in AIH	Lower than in AIH
Seric IgG	Lower than in AIH	Lower than in AIH
Seric IgM	Higher than in AIH	Lower than in PBC
Biochemical features	Alkaline Phosphatase, γ -GT, AST and/or ALT raised	Alkaline Phosphatase, γ -GT, AST and/or ALT raised

In almost all cases, PBC is the first diagnosis and the AIH features can be seen after some years. The incidence of this OS was found to be 8- 9% [5,21]. A french team (Chazouilleres) established as diagnostic criteria for OS AIH –CBP the combination of at least two from three characteristic features from each disease[5]. This system is the most widely used:

AIH (2 from 3 criteria)

- (1) ALT > 5 \times ULN
- (2) IgG > 2 \times ULN or SMA +
- (3) Hepatic biopsy: moderate/severe periportal/periseptal piecemeal necrosis

PBC (2 from 3 criteria)

- (1) Alkaline Phosphatase > 2 \times ULN or γ -GT > 5 \times ULN
- (2) AMA +
- (3) Hepatic biopsy : floride ductal lesions

Treatment of OS AIH-PBC: The low prevalence of OS make practically impossible to perform a controlled therapeutic trial; consequently, therapeutical recommendations are based on clinical experience and on retrospectives unrandomised studies. It is not certain if patients with AIH-PBC OS must be treated with immunosuppressive drugs added to UDCA therapy [146], but the best results were obtained with combined therapy. Liver transplantation is the treatment of choice for patients with end-stage liver disease.

4. The overlap syndrome AIH-PSC

This is the best defined OS and represent the typical simultaneous overlap syndrome. It was described predominant in children and teeners but in young adults too [6],[7],[178]. A review of literature showed an incidence of OS AIH-PSC (based on histological findings) of 6% of AIH patients [2]. There are not established diagnostic criteria for AIH-PSC OS; It was found in 17% of 41 CSP patients in a recent paper from Italy, by using the following diagnostic criteria:

- (1) HAI score >15,
- (2) ANA or ASMA positives with titres > 1:40 and
- (3) hepatic histological pattern with piecemeal necrosis, rosettes, lymphocytic inflammatory infiltrate, moderate- severe portal-periportal inflammation [177].

Patients with AIH-PSC OS were treated with UDCA 15-20 mg/kg/d, Prednisone 0,5 mg/kg/d with dose tapering to 10-15 mg/d, and Azathioprine 50-75 mg/d with good

outcome; the survival of patients with overlap syndromes was better in this study compared with PSC patients, evaluation made by prognostic Mayo risk score [177] „Sequential AIH-PSC Overlap syndrome” . It was published a small series of six adult patients (median age 31 years,4men,3with associated Ulcerative Colitis) who developed biochemical and cholangiographical features suggestives for PSC after a median time of 4.6 years from AIH diagnosis, when they became resistant to immunosuppressive therapy [183];

UDCA in high doses (25-30 mg/kg /d), combined with corticotherapy was utilised in patients with AIH-PSC OS, with good results on long-term outcome[7],[180],[119], although there are not controlled therapeutic trials.

The AIH-PSC overlap syndrome patients’ prognosis seems to be better than in PSC [177] patients but worse than in AIH patients [186]. Liver transplantation is the option in patients with end-stage liver disease.

5. „Outlier” Syndromes

5.1. Autoimmune Cholangitis (AMA-negative PBC)

Autoimmune cholangitis (AIC) is an idiopathic disease characterised by presence of ANA and/or ASMA in sera and cholestatic pattern –clinical, biochemical and histological, in absence of AMA [152], [153], [155]. AIC was considered a PBC variant by some authors [154],[156],[157], , a variant of AIH by others [2],[158] , an overlap between these two diseases [159] or a distinct clinical entity [155] , [160]. Today, the opinions seems to converge to consider AIC as a PBC variant (this explain also his designation as „AMA –negative PBC”) and to consider AIC as an „outlier” (unclassified) autoimmune overlap. There were some studies performed to compare AIC patients with AMA-positive PBC patients, some of them with a long follow-up; the most important is an italian paper (Invernizzi and colab) [163], all these papers found clinical, biochemical, histological and evolutive similarities between the two groups of patients. In practice, the AIC diagnosis can be established in cases satisfying following criteria [152],[37]:

- 1.- ANA and/or ASMA positive and/or hypergammaglobulinemia
2. - AMA negatives by immunofluorescence
3. - Biochemical and/or histological pattern of cholestasis and hepatocellular lesions
4. – Exclusion of viral, metabolic, toxic hepatic diseases , as of PSC (normal cholangiografic appearance, absence of Inflammatory bowel disease)

There are not controlled therapeutic trials in patients with AIC. As in PBC patients, treatment of AIC patients is UDCA 13-15 mg/kg/d. ;the response rates are similar with AMA positive PBC patients. If there is not an biochemical improvement after 6-8 months of therapy in a compliant patient, corticotherapy and /or Azathioprine must be added in usual doses. [175], [176].

5.2. Cryptogenic Hepatitis

Cryptogenic Hepatitis (CH) is an outlier syndrome because it can not be serologically classified . As much as 13% of patients with nonviral chronic hepatitis show features of chronic hepatitis but they have no one of AIH, PBC or PSC

characteristic autoantibodies [2] This is the only difference because these patients have all clinical, biochemical and histological features of AIH. . Cases of CH are infrequently seen, the most probable scenario is that they are in fact patients with AIH diagnosed in an early stage of evolution , when they are seronegatives. This is the reason for which most authors recommend to repeat determination of autoantibodies in these cases after some time from diagnosis , when there is possible to detect presence of ANA and/or ASMA and si hypergammaglobulinemia.[192]. These patients respond to corticotherapy and they must be treated with the same therapeutic protocols as patients with AIH, although they are seronegative.

PART TWO

PERSONAL CONTRIBUTIONS

1. Background: The Overlap syndromes are not infrequently seen in clinical practice. In different papers is cited a frequency of OS between 10 and 20% of adult patients with AIH and PBC and between 6 and 8% of young patients with AIH and PSC. [2]. In an overlap syndrome, one of the constituent diseases are always AIH. Until now, in our knowledge, in our country there are not published papers on patients who underwent criteria for the diagnosis of an overlap syndrome followed many years and there are not studies on treatment and evolution of these patients

2. Objectives : The interest for this study was issued from the fact that , to establish a diagnosis of Overlap Syndrome in a patient with a mixed pattern of features (hepatic and cholestatic) can represent a real challenge for a practitioner (because there are not standardised diagnostic criteria). Sometimes it is necessary to follow a patient long time before establish such a diagnosis, because the serological pattern can change and then the diagnosis must change, as the therapeutic option.; the close follow-up of patient is mandatory. This paper is a clinical and statistical study , mostly prospective both with a retrospective component (there were included data prior to his start) whose objective are evaluation of patients with overlap syndromes – variants of major autoimmune hepatic diseases : incidence, clinical, biochemical, serological and histological characteristics, predictive factors for diagnosis and evolution, prognosis, therapeutic options and response to therapy, by comparing these patients with patients with classical autoimmune liver diseases-AIH, PBC and PSC , in aim to detect as early as possible an autoimmune associations in a patient for the best treatment and evolution. Because there are not yet definite criteria or algorithm for diagnosis of these patients, I considered as an aim of this study to establish some conclusions to be helpful in clinical practice to orientate the clinician in this field .

There will be characterised

1. The OS between AIH and cholestatic diseases (PBC and PSC) compared with AIH.
2. The OS between AIH and PBC compared with „classical” PBC
3. The OS between AIH and PSC compared with „classical” PSC.
4. AMA-negative PBC compared with AMA-positive PBC
5. Cryptogenic or Seronegative Hepatitis

Definition of study population

The study population was constituted from 305 patients with autoimmune hepatic diseases, diagnosed, followed and treated between January 2000 and June 2009 in Center of Gastroenterology and Hepatology in Fundeni Clinical Institute of Digestive Diseases and Liver Transplantation, as it follows: 150 patients with AIH, 133 with PBC and 55 with PSC, including here cases with OS AIH-PBC and AIH-PSC, those with AMA-negative PBC (Autoimmune Cholangitis, AIC) and also there were 4 patients with Cryptogenic Hepatitis

25 patients could be diagnosed with OS between AIH and PBC and 8 with OS between AIH and PSC. Patients with OS represent 10.67% from population with autoimmune liver diseases. 13 patients were diagnosed with diseases considered „outlier”: AMA-negative PBC and Cryptogenic Hepatitis.

4. STUDY No 1. Overlap Syndromes between Autoimmune Hepatitis and Chronic Cholestatic Liver Diseases – Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis – Clinical, paraclinical, histological and evolutive features

Aim: 1) Evaluation of patients who underwent criteria for diagnosis of an OS between AIH and cholestatic liver diseases (their clinical, biochemical, serological and histological features) comparative with AIH patients.

2) To establish the predictive factors for the diagnosis of OS in AIH patients, evaluation of therapeutic response and outcome of OS patients, comparative with AIH patients

Patients and method:

There were included patients diagnosed with AIH in Fundeni Center of Gastroenterology and Hepatology between January 2000 and June 2009, including those diagnosed with OS. Patients were followed prospectively from 2002 or from inclusion in data-base; the diagnosis was made using the AIH Scoring System established by IAHG [31], as „definite” AIH (>15 points pretreatment and >17 points after therapy), or „probable AIH” (10 - 15 points pretreatment and 12 - 17 points after treatment). The diagnosis of OS between AIH and PBC was made in patients with a mixed pattern (hepatitic and cholestatic), by using the Chazouilleres criteria [5].

Statistical analysis was performed by using SPSS 13.0 for Windows Program. To compare nominal variables were used contingent tables and chi-square test and Fisher exact test were used for evaluation of presence of a significant difference between two or more groups of frequency data. (p value < 0.05 was considered statistically significant). To estimate the survival time Kaplan – Meier curves were used, comparison of curves being made with Wilcoxon test and log-rank test. To compare two medians the ANOVA method was used and for multivariate analysis –ANCOVA method. The prediction formulas were realised using logistical regression.

Results: AIH patients (N=150), including those with OS were predominantly females (123 cases), average of ages of 42.70 ± 12.198 years. 33 patients (22%) were diagnosed with OS (16.67% with PBC and 5.33% with PSC).

. There were not significant differences between patients with and those without OS regarding proportion of females, patients' age, patients' age at diagnosis, disease's duration. AIH was diagnosed in 78 patients in stage of chronic hepatitis (66.67%) and in 39 (33.33%) in cirrhotic stage, 29 of them as compensated cirrhosis (24.7%) and 12 in decompensated stage (8.54%). 19 patients with OS were diagnosed in stage of chronic hepatitis (57.57%) ($p=0.448$), 14 in stage of compensated cirrhosis (42.42%) ($p=0.448$) and only two in decompensated stage (36.36%). Clinical features and clinical examination data were similar in both groups, excepting pruritus as initial manifestation –more often seen in OS patients.

AIH score [31] pretreatment was no significant different in patients with and without cholestatic overlap, but significantly few patients with OS had „definite” AIH and more had „probable” AIH comparing with AIH patients. Biochemical profile of OS patients had significantly higher levels of Alkaline Phosphatase, GGT and Bilirubine, serum cholesterol and IgM, but they are not different from those with AIH regarding AT levels, serum albumin and gammaglobulins, and also regarding serological profile of characteristic autoantibodies for type 1 AIH (ANA, ASMA). Extrahepatic associations are more frequent in OS (67.66%) than in AIH patients (47.86) ($p = 0.05$). Histopathological diagnosis was made in 96 AIH and in 30 patients with OS. AIH patients have more frequently severe interface hepatitis, while they with OS – biliary lesions/ histological cholestasis; in our study, the OS patients have more frequently severe fibrosis than those with AIH. Multivariate analysis showed that independent predictive factors for OS in patients with AIH are: $GGT >2 \times ULN$, $IgM >N$, histological cholestasis and the „probable „diagnosis of AIH.

98 patients with AIH received immunosuppressive therapy. Patients with OS received also UDCA, as for PBC (15-20 mg/kg /d) or PSC (25-30 mg/kg/d). 29 OS patients received immunosuppressives. Pretherapeutic factors associated with a complete treatment response were diagnosis in stage of hepatitis, low IgM level and „definite” AIH diagnosis. Average AIH pretreatment score was 14.243 ± 3.618 in AIH patients and 13.364 ± 2.897 in OS patients ($p = 0.865$). Kaplan Meier curves for decompensation and for survival until death or liver transplantation showed no statistically significant differences between the two groups.

Conclusions. A significant percent of patients with AIH have clinical, biochemical, serological and histological features of cholestasis who determine diagnosis of an OS with cholestatic disorders. In practice, any patient with AIH could be a patient with overlap, simultaneous, or, seldom, successive. To obtain a therapeutic response is important to diagnose patients in an early stage. Patients with cholestasis, even with or without OS, must receive UDCA to relieve cholestatic features, who, in turn, will lead to a better response to immunosuppressive therapy. Treatment should be continued after biochemical improvement, the evaluation of histological response is useful to elude future relapses and disease progression. Combination of immunosuppressives and UDCA determine a therapeutic response and an evolution comparable with AIH patients. In decompensated stage, the treatment is common with other aetiologies, liver transplantation being the treatment of choice.

5. STUDY No 2. Clinico- evolutives and therapeutical particularities of Overlap Syndrome between Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis compared with patients with Primary Biliary Cirrhosis.

Aim: 1.Evaluation of clinical manifestations, biochemical and serological diagnostic particularities and histological features of patients with OS between AIH and PBC and

2. Evaluation of predictive factors for its diagnosis, and also evaluation of therapeutic response and outcome of these patients compared with those with PBC.

Patients and method: Patients diagnosed in Fundeni Center of Gastroenterology and Hepatology between January 2000 and June 2009 with PBC, including those with OS (AIH-PBC) were included ; we included only patients followed for at least two years with at least three admissions to appreciate their outcome and therapeutic response. For all patients we calculate IAHG score [31]. Diagnosis of PBC was made in patients with chronic liver disease (more than 6 months) , having AMA positive in titre > 1:40 and histological appearance of florid ductal lesions. We included also patients diagnosed in cirrhotic stage, compensated or decompensated. The diagnosis of OS between AIH and PBC was made in patients with mixed features, using Chazouilleres criteria [5]. The prognostic score Mayo for PBC was calculate online (<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/models.html>)[85,195].

Patients were treated according with dominant pattern of their disease ,with UDCA and/or immunosuppressive drugs.

Statistical analysis was made by using the same program and methods as in Study No 1.

Results: The median age of the 133 patients , including those with OS was 47.88 ± 10.229 years, with a female: male ratio 126:7 (96.29% women) .They were 25 patients diagnosed with OS (AIH-PBC) (18.796%). Excepting patients' age, who was significantly younger in patients with OS, the demographic characteristics were similar in both groups. 10 patients had simultaneous OS and 5 (all females) successive OS. The onset of disease was significantly loud in OS patients when compared with those with PBC (more patients symptomatic at start), they presented more frequently arthralgias and signs of decompensation compared with those without OS. Hepatic biopsy was performed at the diagnosis in 89 PBC patients and in 22 from overlap group, cirrhosis being histologically present in a similar proportion. Oesophageal varices were detected endoscopically in 32 patients with PBC (29.629%) and in 6 OS patients (24%) (p=0.765), and ultrasonographical criteria of portal hypertension in 34 (31.5%), respectively 10 (40%) cases (p=0.256). The biochemical picture was not significantly different, excepting a higher IgG level in OS patients. Regarding serological profile, a significant higher number of patients with OS present ANA, especially >1:80, Antithyroid and other unspecific autoantibodies; presence of ASMA was similar in both groups. Anti double strain DNA autoantibodies were found in 11 patients from 24 with OS tested (45.833%), and in 3 patients with PBC from 32 tested (9.375%) (p=0.002). Associated extrahepatic diseases were the same and in nonsignificant different percent, excepting autoimmune thyroiditis, more often seen in OS than in PBC patients (p=0.0160). According the IAHG score, they were 23 PBC patients with "probable" AIH (25.84%) and no one with

”definite” AIH (0%). By comparison, 19 OS patients (76%) have score compatible with ”probable”AIH (p=0.123) and 6 (24%) with ”definite”AIH (p=0.009). Univariate analysis showed that clinicobiological factors associated with the presence of OS are: young age, a loud clinical start of disease with arthralgias, IgG > 2 x ULN, ALT > 5 x ULN and GGT < 5 x ULN, presence of ANA in titre > 1:80, association of autoantibodies, autoimmune thyroiditis, presence of severe interface hepatitis and presence of plasmocytes and rosettes on hepatic histology, and the „definite” diagnosis of AIH. According multivariate analysis, the independent predictive factors for the diagnosis of OS in patients with PBC are : severe interface hepatitis and hepatocytic rosettes on hepatic histology, GGT <5 x ULN, Ig G > 2x ULN , ANA positives , ANA >1:80 and „definite”AIH diagnosis. All patients treated with UDCA showed a biochemical amelioration of cholestasis , except those with severe decompensated cirrhosis. A complete response (including histological one) was obtained in 12 patients , no one having cirrhosis at diagnosis. Biochemical and histological remission was obtained in patients with high aminotransferases and low cholestatic enzymes levels. Most complications were observed in patients diagnosed in cirrhotic stage, even treated. Although the prognostic score Mayo was significantly higher in OS patients compared with those with PBC and difference remain the same after two years of treatment, the proportion of cirrhosis complications were not significantly different between the two groups : in patients with PBC – initial Mayo score 5.53896 ± 1.1794 , and after 2 years of UDCA therapy 5.03156 ± 1.71703 ; in patients with OS with AIH : initial Mayo risk score 6.17875 ± 1.0982 , after 2 years 5.84141 ± 1.6392 . Kaplan –Meier curves for hepatic decompensation and for survival showed no statistically significant difference between OS and PBC patients .

Conclusions: The Overlap Syndrome with AIH is not infrequent in PBC patients in our practice. Clinical, biochemical , serological and histological features suggestive for its presence are those compatible with AIH diagnosis. This OS is simultaneous (in most cases) but its components can be also successive , by apparition of AIH features in a patient known with PBC who change his picture and became more „hepatic”, with raise of aminotransferase level under UDCA treatment. The issue of OS between AIH and PBC remain controversial , because there is not clear if represent a distinct clinical entity, a spectrum of a continuous evolution between two diseases or a subgroup of one of its constituent diseases; most probably ,the second variant is real .In practice, presence of this OS must be considered in any patient with any of its component diseases, in any moment of their evolution. When in a PBC patient, over cholestatic picture underwent an hepatic picture, serological tests and histological examination becomes mandatory and immunosuppressive therapy should be done as soon as possible.

6 STUDY No 3. Clinico-biological, histological and evolutive characteristics of patients with Overlap Syndrome between Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis, compared with patients with Primary Sclerosing Cholangitis

Am: Evaluation of clinical, biochemical , and histopathological features of patients with OS between AIH and PSC , identification of its predicting factors and follow the evolution of such cases compared with patients with Primary Sclerosing Cholangitis

Patients and method: They were included in our study 55 patients diagnosed with PSC, treated and followed in our Centre between January 2000 and June 2009, with at least three years of follow-up and at least three admissions; the patients were followed prospectively since 2002. Diagnosis of PSC and of OS with PSC elements was made by evaluation of biliary tree by cholangiography –by Magnetic Resonance Imaging (MRI), or by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). To appreciate patients' evolution, we used the Mayo prognostic score, whose variables are age (years), serum bilirubin (mg/dl), serum albumin (g/dl), AST (U/l) and presence (or absence) of upper digestive hemorrhage by variceal effraction [117], the score being calculated online at address: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/models.html>. Patients were treated according to their dominant pattern with UDCA and/or immunosuppressive therapy. For the statistics the same programme and method were used as in previous studies of this paper.

Results : The 55 PSC patients are females:males =21/34, (F= 38.181%), with an average of ages 36.13 ± 10.312 years; patients with OS (N=8) represent 14.5% of PSC patients. Demographic and clinical characteristics at diagnosis are not significantly different, excepting a strong predominance of female gender in the OS group compared with the male predominance in the PSC group. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) were present at diagnosis of liver disease in 28 patients with PSC (59,57%) (14 with Ulcerative Colitis-UC), 14 with Crohn's disease –CD and one with undetermined colitis), while in the OS group in two patients (25%) (1-UC, 1-CD) ($p=0,070$). The OS AIH-PSC were in 4 cases simultaneously and in 4 cases consecutively (in 2 patients AIH was the first diagnosis and in another two PSC was the initial diagnosis). Clinical picture of patients with OS was not significantly different from those of patients with PSC. Biochemically, in patients with OS we found significantly higher levels of aminotransferases, IgG and Ig M and significant lower values of cholesterolemia comparing with patients with PSC. Although OS patients have lower values of serum bilirubin, AP and GGT, these are not statistically significant. Histological appearance was similar, excepting a more frequent presence of plasmocytes in the portal and periportal inflammatory infiltrate in OS patients (75% vs 29%). The serological profile showed significant differences regarding ANA positive and ANA in high titres, but not regarding ASMA and p-ANCA. Cholangiographic PSC characteristic features were detected in 33 PSC patients (70.21%) and in all of 8 OS patients (100%) at cholangio MRI in 39 patients with PSC (82.97%) and 6 OS patients (75%) ($p= 0.450$) by ERCP. The AIH score calculation (IAHG,1999) [31] found a value > 10 in all OS patients and in only 10 patients with PSC ($p=0,000$). 3 patients with OS had a "definite" AIH score and 5 a "probable" AIH score, while in PSC group, all 10 cases had "probable" score ($p=0.02$) and no patients "definite" score ($p=0.000$). Univariate analysis showed that associated factors of OS were: female gender ($p=0.008$), plasmocytic infiltrate on hepatic biopsy ($p=0.017$), AT $> 5 \times$ ULN ($p=0.001$), IgG $> 2 \times$ ULN ($p=0.001$), Ig M $> N$ ($p=0,008$), ANA positive ($p=0,013$), ANA titre $>1:80$ ($p=0.02$), and an AIH score >10 . Presence of ASMA and pANCA, AP values, GGT and gammaglobulines values are not associated with OS diagnosis in PSC patients. According to multivariate analysis, the independent predictive factors for OS in PSC patients are female gender, AT $> 5 \times$ ULN, IgG $> 2 \times$ ULN ANA + $> 1:80$ and plasmocytes on hepatic histology. Other extrahepatic autoimmune associated diseases (except IBD) were present in 17 PSC cases (36.17%) and in 5 OS (62.50%) ($p=0.155$). Biochemical cholestasis was not significantly modified

under UDCA in PSC as in OS patients. Under immunosuppression, patients with OS experienced a fall of aminotransferase levels from 367.38 ± 121.114 UI/l before treatment to $108.644 \pm 101,223$ UI/l thereafter ($p < 0.05$), but no complete remission was obtained according to remission criteria for AIH. Mayo prognostic score for PSC was not significantly different between two groups before and after two years of treatment, but while his value augmented in PSC patients, it fell in those with OS. In the course of follow-up 8 PSC but no OS patients were diagnosed with cholangiocarcinoma; 18 PSC patients and only 2 OS patients developed dominant stenosis. Kaplan-Meier curves for liver decompensation and for survival showed that OS patients have a better prognosis than PSC patients, although the difference is not statistically significant.

Conclusion : The overlap syndrome between PSC and AIH is not very seldom seen in a tertiary hepatology centre; its presence must be considered in any AIH patient who became nonresponder to immunosuppression, as in PSC patients with unexplained flares of aminotransferases. The presence of PSC in a young female patient, without associated inflammatory bowel disease must be followed by complementary investigations to diagnose AIH and when this is not present, by a close follow-up. Patients with this type of OS should be treated with UDCA doses as high as PSC patients.

8 STUDY No. 4. AMA – negative Primary Biliary Cirrhosis (Autoimmune Cholangitis) – a variant of Primary Biliary Cirrhosis or distinct clinical entity ?

Background: Autoimmune Cholangitis is defined by absence of AMA, autoantibodies typically associated with AIH, biochemical cholestasis, absence of inflammatory bowel disease, normal cholangiographic appearance and biliary lesions on histological examination [10,13]; because on histological basis these patients can not be differentiated from PBC patients, the disease is also known as AMA-negative PBC.

Aim: Evaluation of AMA-negative PBC patients comparing with those with AMA-positive PBC – clinical, biochemical, serological, histological and evolutive pattern, to observe differences and/or similarities between the two groups.

Patients and method. We included in this study patients with PBC from our study population (N=108); in 9 cases, antimitochondrial antibodies were not detected on repeated determinations by indirect immunofluorescence, nor by EIA. These patients were followed in our centre between Jan 2000 and June 2009, with at least three years of follow-up and at least three admissions in this interval. In 7 patients a hepatic biopsy was done (this is mandatory in PBC patients when AMA are negative) using the protocols described above.

Statistical analysis was performed as described at previous studies.

Results: CBP AMA-negative patients are 8.33% of PBC cases. The two groups are not different regarding demographic characteristics and severity of disease at diagnosis. Clinical picture is similar excepting asthenia – more frequently seen in AMA-negative patients, who are seldom symptom free at diagnosis. AMA-negative patients have higher values of aminotransferase and, although not significant, higher values of GGT and Alkaline Phosphatase. Univariate analysis showed that high values of

aminotransferases, presence of antinuclear antibodies and their titre > 1:80 as presence of antismall muscle antigen antibodies and of antithyroid antibodies were associated with diagnosis of AMA –negative PBC.

Extrahepatic manifestations of immune diseases were similar in both groups, excepting a higher incidence of type 1 diabetes mellitus in AMA-negative cases. A hepatic biopsy was performed in 82 AMA positive and in 7 AMA-negative patients, but histological picture was the same in both groups. By applying IAHG score for AIH, 19 AMA–positive (19.19%) and 4 AMA –negative patients (44.44%) were diagnosed with „probable AIH” (p=0.094), but no patients were diagnosed with „definite AIH”.The value of AIH score was higher in AMA-negative (9.56 points) compared with AMA –positive patients (7.91 points) (p=0.049).

All patients received UDCA and in 15 AMA positive and 3 AMA negative patients immunosuppressive therapy was added when patients presented high aminotransferase values or severe inflammation on biopsy; it was stopped after amelioration of biological picture , without a second biopsy. Patients’ evolution was similar in both groups regarding hepatic decompensation, complications’ risk , Mayo risk score variation , necessity of hepatic transplantation. Mayo risk score decreased in both groups and Kaplan Meyer curves showed no statistically significant differences between patients’ evolution.

Conclusions: Although few differences exist between AMA –positive and AMA –negative PBC patients, they can be considered as suffering from same disease , but our results are limited because the small number of AMA-negative patients and because AMA can appear many years before clinical and biological expression of PBC; that means that these patients could be AMA –positive in their past and became AMA-negative in their evolution, as suggested by some studies in literature. [202,203].

We can not exclude hypothesis that AMA-negative PBC could be an overlap between PBC and AIH because these patients have some AIH characteristics -high aminotransferase levels and ANA positive in a higher percent compared with those AMA-positive; in these cases, histopathological examination can make the diagnosis.

8 STUDY No 5. Cryptogenic Hepatitis

Background. Patients with Cryptogenic Hepatitis (CH) manifest entire AIH picture but autoantibodies are persistently undetectables [3,24]. It is probably that these patients will develop autoantibodies in evolution.

Aim: To describe and follow cases with CH in our study population.

Patients and method: We used the same cohort of AIH patients described in study no 1.(same inclusion and exclusion criteria). Absence of autoantibodies at indirect immunofluorescence was confirmed by EIA.

Results. There were 4 cases – all females with no detectable antibodies, so diagnosed as Cryptogenic or Seronegative Hepatitis.2 patients were diagnosed in hepatitis stage and 2 in cirrhotic stage.Their clinical, biological and histological pattern was typical for AIH , all of them being diagnosed with „probable AIH” using IAHG score . Aminotransferase levels were 2-5 x ULN in all 4 cases, with IgG > 2x ULN and moderate cholestasis. Hepatic biopsy was performed in 3 patients and showed severe interface hepatitis with lymphocytes and plasmocytes and, in a single case, severe fibrosis

was present. 3 patients received Prednisone and Azathioprine and 1 Prednisone monotherapy with good outcome in three cases; in a single patient a posttreatment biopsy was performed with a significant regression of hepatic lesions. In a patient ASMA and p-ANCA were found after 2 years of follow-up and in another patient ANA and anti-ds DNA autoantibodies after 2.5 years. We can conclude that these seronegative cases are suffering of AIH although they present without autoantibodies.

Conclusions: Cases with CH are rare; an AIH diagnosis documented on clinical, biochemical and histological criteria can not be disproved only because characteristic autoantibodies are absent; patient should be carefully monitored to detect the moment when antibodies (eventually) appear. Therapeutic options and outcome of these patients are similar with those of AIH patients.

9 FINAL CONCLUSIONS

1. The incidence of OS is similar with other papers of literature: 16,66% of AIH patients present an OS with cholestatic diseases, while 18.3% of PBC patients and 14.54% of CSP patients have criteria for an OS with AIH.
2. Any patient with an autoimmune liver disease is a potential patient with an OS. Since diagnostic criteria are not clearly established, a mixed pattern means an overlap until disprove this hypothesis. Although to diagnose an autoimmune liver disease another etiologies should be excluded, OS is not an exclusion diagnosis.
10. OS are dynamic entities whose pattern can change during evolution.
11. OS can manifest simultaneously or successive, the proportion of features manifesting in each evolutive moment being different from patient to patient.
12. OS between AIH and PBC is the most frequent OS. Patients with this type of OS can be positioned at the middle of distance between „hepatitic” pattern of AIH and cholestatic pattern of PBC. The predictive factors for OS in an AIH patient are features of PBC and inverse, predicative factors for OS in PBC patients are AIH features. The outcome of patients with this OS is better than those with AIH but worse than those with PBC.
13. The OS between AIH and PSC is more difficult to diagnose because AIH and PSC features are predominant successive. The outcome of patients with this OS is better comparing PSC patients.
14. When a patient with an autoimmune liver disease become nonresponsive to a treatment (previously efficient) is highly suggestive for diagnosis of an OS.
15. The „hepatitic” features associated to the cholestatic pattern of disease should determine clinician to add immunosuppressive therapy to UDCA, not to wait to see if patient’s disease ameliorate with UDCA.
16. Diagnosis and therapy of patients in early stages of disease are predictive for a good outcome.

CURRICULUM VITAE

IULIA SIMIONOV

Senior physician in gastroenterology & hepatology

Centre of Gastroenterology and Hepatology

Fundeni Clinical Institute for Digestive Diseases and Liver Transplantation

Personal data:

Birth date 15th Mai 1968
Place of birth: Ploiesti
Citizen: Romanian
Business address: **Centre of Gastroenterology and Hepatology**
Fundeni Clinical Institute for Digestive Diseases and Liver
Transplantation
Bucharest, 258 Fundeni Street, 72437, Romania
Tel: +4021 318 04 00; +4021 318 04 55
Fax: +4021 318 04 55
e-mail: dr_simionov@yahoo.com
Home address Str. Octavian Goga nr 10 , Bl M60 Ap 8 sector 3 Bucharest
Tel .021 3202660, Tel. mobil: 0744 387 304
Occupation: Senior physician in gastroenterology
3rd Sector - Gastroenterology & Hepatology ,
Fundeni Clinical Institute for Digestive Diseases and Liver
Transplantation

Professional licences and competences:

1993 Graduation Medical Diploma no. 890/21.10.1993, Registered under L no. 264, Romania
1994 Fellowship in gastroenterology exam and confirmation by HMO no. 2212/18.2007.
2000 Acknowledged as a specialist physician in Gastroenterology with the certificate;
HMO no. 90/1999/24.01.2000
2001 Echography Competency Graduation Diploma no. 7795/22 June.2001, SN: A nr. 0644
2004 Acknowledged as a senior physician in Gastroenterology with the certificate; HMO
no 1067 din 2004; Consultant License no. 106 din Oct 17, 2004
2006 Graduation Diploma Basics on Good Clinical Practice for Investigators VerumEdu
2007 Endoscopy Competency Diploma - SN seria C nr. 019324, Reg. 21244, per 15 June 2007

Education and training:

Period	Training Unit
1987-1993	University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” Bucharest - M.D. Degree
nov. 1993 – ian 1995	6 clinical rotations comprising Surgery, Pediatrics, Gynecology, General Medicine, Infectious Disease - Ploiesti County Hospital
Ian. 1995 – mar. 2000	Gastroenterology and Hepatology Centre - Fundeni Clinical Institute Gastroenterology Residency
Sept. 2000 – oct 2004	Gastroenterology and Hepatology Centre - Fundeni Clinical Institute Specialist physician in Gastroenterology
Oct 2004 - prezent	Gastroenterology and Hepatology Centre - Fundeni Clinical Institute/ Digestive diseases and hepatic transplant Fundeni Institute, Bucharest Senior physician in Gastroenterology
Oct. 2002 – oct. 2009	3- rd Medical Clinic - Cluj University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca PhD - fellowship

Post-university training

Period	Training
1995-1996	Gastroenterology - U.M.F. “Carol Davila”, Bucharest
1998	Course and Training in Gastrointestinal Endoscopy - Fundeni Gastroenterology Centre
1998-1999	Course and Training in Gastrointestinal Ultrasonography - Fundeni Gastroenterology Centre
June 1997	Presimposium Course - Gastroenterology and Endoscopy Digestive National Simpozioum Targu Mures
June 1998	Presimposium Course - Gastroenterology and Endoscopy Digestive National Simpozioum Poiana Brasov
May 7-8 ,1999	Pancreas cancer, Chronic pancreatitis - CPPMF and International Gastrosurgical Club ;, Bucharest
16 June 1999	Precongres Postuniversitar Course: Digestive Endoscopy and gastroenterology urgencies, 8- th National Gastroenterology Congres, Timisoara, Romania
22-25 Sept. 1999	First EASL course in Romania, Bucharest
21-22 Apr. 2000	2-nd Symposium and Postuniversity Courses - Romanian Section - International Association of Surgeons and Gastroenterologists (IASG): “Upper digestive cancers” and “Hepatic Surgery Update”, Bucharest, Romania
14-28 Oct. 2000	Gastroenterology Course, Hepatogastroenterology Departement, Rijnstate Hospital, Arnhem, Netherland
1 Nov. 2000	Pre- Symposium Course “Digestive Endoscopy”; Gastroenterology and Digestive Endoscopy National Symposium, Bucharest, Romania
1 Nov. 2000	Curs pre-simpozion “Gastroenterologia la început de mileniu” Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă, București, Romania
Mar. 2001	2 weeks training in hepatology, Spit. Saint-Antoine, Paris, consecutiv Journées Francophones de Pathologie Digestive , Paris, Franta ;
27-28 Apr. 2001	3-rd Symposium and Postuniversitar Course - Romanian Section - IASG (International

Period	Training
	Association of Surgeons and Gastroenterologists) “Endoscopy Surgery Updates”, Bucharest, Romania
16 Sept. 2001	Postuniversitar presimpozion course – Gastroenterology and Digestive Endoscopy National Symposium , Iasi
7 Oct. 2001	EASL Postgraduate Course: “Tumors in the Liver”, 9-th UEGW, Amsterdam, Olanda
4-6 Apr. 2002	4-th Symposium and Postuniversitar Course – Romanian Section - IASG (International Association of Surgeons and Gastroenterologists) “Digestive oncology Updates”, Bucharest, Romania
17 Apr. 2002	Postgraduate Course, 37 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Madrid, Spania
13 June 2002	Postuniversitar Course: “Colestatic hepatitis”; Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy National Symposium, Cluj-Napoca
28-29 Sept. 2002	12-th Hepatology National Congress, Bucuresti
19 Oct. 2002	ESGE Postgraduate Course, 10 th UEGW, Geneva, Elvetia
20 Oct. 2002	EASL Postgraduate Course: “Portal hypertension and its complications, current management and perspectives, 10 th UEGW, Geneve,Switzerland
17-18 Mar. 2003	Chronic Pancreatitis - Fundeni Clinical Institute, Bucuresti
9-11 Apr. 2003	5-th Symposium and Postuniversitar Course – Romanian Section - IASG “Update in liver diseases”
17 May 2003	AASLD Clinical Research Workshop, DDW, Orlando, Florida, USA
17-18 May 2003	AGA Postgraduate Course, DDW, Orlando, Florida, USA
11 Iunie 2003	Nonalcoholic fatty liver disease - Curs Precongres la 38-th Annual Meeting of the European Association for the study of the Liver, Geneve,Switzerland (EASL 2003)
24-27 Sept. 2003	Curs Postuniversitar, Al IX-lea Congres Roman de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva, Craiova
2 Nov. 2003	EASL Postgraduate Course: “ASH, NASH and hepatoprotection”, 11 st UEGW, Madrid, Spain
15-16 Apr. 2004	Pre- Symposium Courses- 39-th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2004), Berlin, Germany;
15 May 2004	AGA Postgraduate Course : « A new Era in Gastroenterology and Hepatology », New Orleans, Louisiana, SUA
1 Sept. 2004	Pres- Symposium Course – 25-th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Constanta.
14-15 Oct. 2004	Courses pre- Symposium - Falk Symposium 142 143,144 , Freiburg, Germania
10 –11 Dec. 2004	Hepatology Course –la Asia-Pacific Association or the Study of the Liver Diseases Meeting-(APASLD), New Delhi, India
26-29 Jan. 2005	Hepatology 2005 course , Royal Free and University College Medical School ;University College, Royal Free HampsteadHospital , London, UK
13-14 Apr.2005	Postgraduate Course “The liver clinic in the post-genomic era”, EASL 2005, Paris;
14-15 May 2005	AGA Spring Postgraduate Course” Difficult Clinical Issues in Gastroenterology: Practical Advise and its Scientific Basis” ,Digestive Disease Week 2005 Chicago, Illinois USA
26 - 27 May 2005	EUROSON spring course ‘Ultrasonography of digestive tumors’, Cluj Napoca
9-11 June 2005	Pre- Symposium, 26-th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Timisoara
20-21 May 2006	AGA Institute Postgraduate Course , DDW, Los Angeles, California ,SUA
21 May 2006	Educational Activity : ‘Meeting the Challenge of Chronic Hepatitis C :Consult the experts’, Los Angeles, California, USA

Period	Training
14 June 2006	Pre- Symposium Course , 27-th National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy, Poiana Brasov
27-28 Oct. 2006	Postgraduate Course”Mechanisms of Liver Injury in Emerging Therapeutics” : AASLD Meeting, Boston, Massachussets, USA
15 Feb. 2007	Workshop : » Ecografia Tubului Digestiv », SC Ecomedica, Bucuresti, Romania
25 Mar. 2007	Postgraduate Course « Recent Progress in Basic Hepatology »,APASLD, Kyoto, Japonia
11-12 Apr. 2007	Postgraduate Course “The Microscope at the Bedside” : EASL 2007 , Barcelona, Spania
14 June 2007	Pre- Symposium – 28-th National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy, Sibiu, Romania
5 Sept. 2007	Precongress Course,17-th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and oncologists,Bucuresti, Romania
13-14 Oct. 2007	Annual Postgraduate Course American College of Gastroenterology ,Philadelphia, SUA
17-18 May 2008	AGA Spring Postgraduate Course: “Gastroenterology and Hepatology 2008: Chalenges and Controversies” at the San Diego, DDW ,USA
18 May 2008	SSAT Postgraduate Course “Unresolved Problems and Evolving Solutions in Surgical Gastroenterology” DDW, San Diego, California, USA.
21-22 May 2008	Educational Activity “Endoscopic Practice 2008:At the interface of evidence and expert opinion”-organizat de ASGE la DDW, San Diego, California, USA
31 May 2008	Postgraduate Course :Ultrasound in Gastroenterology and Hepatology, Timisoara, Romania
19 June 2008	Precongres Course – 10-th National Congres of Gastroenterology Hepatology and Digestive Endoscopy Iasi,Romania.
4 Nov. 2008	Postgraduate Course –AASLD, San Francisco, California, USA
20 Feb. 2009	Postgraduate Course.IBISCUS Imaging School for Contrast enhanced Ultrasound Bucuresti, Romania
28 Feb. 2009	Business Presentation Program, TMI Romania
9-13 Mar. 2009	Mayo School of Continuing Medical Education,Gastroenterology and Hepatology, Wailea, Hawaii, USA
10-11 Apr. 2009	Time manager- Priorities @Results Program, TMI Romania
22-23 Apr. 2009	EASL Postgraduate Course “Liver Tumours’, Copenhagen, Denmark
18 June 2009	Pre- Symposium Course- 29-th National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy, Cluj – Napoca, Romania

National and international scientific participation

Period	Participation
14-15 Dec. 1995	“Scientific Session – Fundeni Hospital” Bucharest
6-8 June 1996	National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy, Sinaia
4-7 June 1997	National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy, Târgu Mureş
25-27 Sept. 1997	7-th National Congress of Hepatology, Bucharest
3-6 June 1998	National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy, Poiana Braşov
6-11 Sept. 1998	11-th World Congress of Gastroenterologie, 9-th World Congress of Digestive Endoscopy and 6-th World Congress of Colo-Proctology, Vienna 1998
7-8 May 1999	First Symposium – Romanian Section of International Gastro-Surgical Club (IGSC)
16-19 June 1999	8-th National Congress of Gastroenterology, Timişoara, Romania
21-22 Apr 2000	2-nd Symposium and Postuniversitar Course – Romanian Section - of International Association of Surgeons and Gastroenterologists (IASG)
9-10 June 2000	Falk Workshop: “Hepatobiliary Diseases: Cholestasis and Gallstones”, Cluj-Napoca
14 Oct. 2000	Symposium “Gastroenterology in the III-rd milenium” Gastroenterology and Hepatology Centre - Fundeni, UMF Bucharest
19-21 Oct. 2000	Congresul Internaţional ROMTRANSPLANT, Bucureşti
1-3 Nov. 2000	National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy, Bucureşti
4 Nov. 2000	Falk Symposium: “Chronic Inflammatory Bowel Diseases. Progress and Controversies at the turn of the Century”, Bucureşti
27-28 Apr. 2001	IASG (International Association of Surgeons and Gastroenterologists), Bucureşti
16-19 Sept. 2001	National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy, Iaşi
26-29 Sept. 2001	Congresul Naţional de Radiologie şi Imagistică Medicală, Timişoara
6-10 Oct. 2001	9-th United European Gastroenterology Week (UEGW), Amsterdam, Netherland
4-6 Apr. 2002	IASG (International Association of Surgeons and Gastroenterologists), Bucharest, Romania
15-16 Apr. 2002	Biennial Meeting of the International Association for the Study of the Liver (IASL), Madrid, Spain
18-21 Apr 2002	37 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Madrid, Spain
13-16 June 2002	National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy, Cluj-Napoca
28-29 Sept. 2002	12 National Congress of Hepatology, Bucuresti
19-23 Oct. 2002	10 th United European Gastroenterology Week (UEGW), Geneve, Switzerland
5-7 Dec. 2002	Scientific Session of Fundeni Clinic Institute and Cardiovascular Deseases Institute "Prof. Dr. C.C.Iliescu", Bucharest
17-22 May 2003	Digestive Disease Week (DDW), Orlando, Florida, USA
26-27 June 2003	13-th National Congress of Hepatology, Bucharest
3-6 July 2003	38 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Geneve, Switzerland
24-27 Sept. 2003	9-th Romanian Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Craiova
31 oct-5 Nov 2003	11 st United European Gastroenterology Week (UEGW), Madrid, Spain
29-31 Jan. 2004	Hepatitis Clinical Update Meeting, Monte Carlo, Monaco,

Period	Participation
14-18 Apr 2004	39 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Berlin, Germany
15-21 May 2004	Digestive Disease Week, New Orleans, Louisiana, USA
1-3 Sept.2004	25-th National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy , Constanta, Romania.
12-17 Oct. 2004	Gastroenterology Week, Freiburg, Germany 2004 : 12-13 oct 2004:Falk Symposium No 142- Autoimmune Liver Disease; 14-15 oct 2004: Falk Sympossium No 143 : Pancreatitis :Advances in Pathobiology, Diagnosis and Treatment ; . 16- 17 oct. 2004 Falk Symposium no 144 : Gastroenterology Yesterday-Today-Tomorrow: a Review and Preview
10-16 Dec 2004	Asia –Pacific Association for the Study of Liver Diseases Meeting (APASLD), New Delhi, India
12-19 Apr. 2005	40-th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2005), Paris, France
13- 20 May 2005	Digestive Disease Week, Chicago, Illinois, USA
6-8 Sept. 2005	26-th National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy , Timisoara, Romania.
20-25 May 2006	Digestive Disease Week, Los Angeles, California, USA
14-17 June 2006	27-th National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy, Poiana Brasov, Romania.
27oct.-Inov 2006	American Association for the Study of Liver Diseases Meeting, Boston, Massachussets, USA
26 –30 Mar. 2007	17 th Conference of Asia-Pacific Association for the Study of Liver Diseases”Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma in Asia” Kyoto, Japan
11-15 Apr. 2007	The 42 nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver EASL 2007, Barcelona, Spain
14-16 June 2007	28-th National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy, Sibiu, Romania
15- 16 June 2007	Falk Symposium 160: “Pathogenesis and Clinical Practice in Gastroenterology”, Portoroz, Slovenia
5-8 Sept. 2007	17-th Congress of International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncoogists, Bucuresti,, Romania
15-17 Oct. 2007	American College of Gastroenterology Meeting ,Philadelphia, USA
2-3 May 2008	Falk Symposium 164, Budapest, Hungary
19-22 May 2008	Digestive Disease Week, San Diego, California, USA
31 May-3 Jun 2008	20-th EUROSON Congress of European Federation of Ultrasonography Societies in medicine and biology , 11-th Romanian Conference for Ultrasonography in Medicine and Biology, Timisoara, Romania
19-21 Jun 2008	10-th National Congress of Gastroenterology Hepatology and Digestive Endoscopy, Iasi, Romania
31 Oct- 4 Nov 2008	Anual Meeting of AASLD , San Francisco, California, USA
9-13 Mar. 2009	Mayo School of Continuing Medical Education,Gastroenterology and Hepatology, Wailea, Hawaii, SUA
22-25 Apr 2009	The 44 nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver EASL 2009, Copenhagen, Denmark
18-20 June 2009	29-th National Symposium of Gastroenterology Hepatology si Digestive Endoscopy, Cluj-Napoca, Romania

Published papers in national and international journals:

Abstracts	- 68 of which 26 as first author
Posters	- 51 of which 18 as first author
Oral presentations	- 5

Book chapter :

„Autoimmune Hepatitis and Pregnancy” I Simionov, L.Gheorghe, . In: 501 questions about digestive pathology in pregnancy, under redaction Liana Gheroghe and Cristian Gheorghe. Bucharest, Editura Celsius , 2008: 235-257

Prizes and professional affiliations

a. Prizes

<i>Year</i>	<i>Prize</i>
2001	<i>Participation bourse at</i> “Journées Francophones d’Hépatologie et de Gastroentérologie”, Paris, France
2000	<i>Prize for the best poster</i> "Cinnarizine - a new drug inducing cholestasis" Falk Symposium, Cluj-Napoca, Romania
2003	<i>Travel Bursary Award</i> 38 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Geneva, Elvetia
2007	<i>Travel Bursary Award</i> , Falk Symposium 160: “Pathogenesis and Clinical Practice in Gastroenterology”, Portoroz, Slovenia

b. Affiliation at professional organisations

<i>Year</i>	<i>Organisation</i>
1995 - present	Member of Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology (SRGH)
2004 - present	Member of European Association for the Study of the Liver (EASL)
2003 - present	Member of the Romanian Association for the Study of Liver
2004 - present	Memberu afiliat of American Gastroenterological Association (AGA)
2008 - present	Member of American College of Gastroenterology (ACG)
2008 - present	Membr of Romanian Society for Ultrasound in Medecine and Biology (SRUMB)

- 2008 - present Affiliate member of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)
- 2008 - present Affiliate member of World Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB)

Interest areas

- Autoimmune hepatic diseases
- Chronic viral hepatitis
- Hepatic cirrhosis
- Diagnostic and therapeutical interventions using ultrasonography

