

Universitatea de Medicină și Farmacie
“Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

**Evoluția la distanță a hepatitei cronice virale B
diagnosticată în copilărie**

Rezumatul tezei de doctorat

Doctorand

Mânzat Săplăcan Roberta Maria

Conducător științific

Prof. dr. Petru Adrian Mircea

2010

CUPRINS

CUVÂNT INTRODUCATIV.....	5
Abrevieri utilizate în text.....	7
PARTEA TEORETICĂ.....	8
Capitolul 1. Introducere.....	9
Capitolul 2. Epidemiologie infecției cu VHB.....	9
Capitolul 3. Profilaxia hepatitei cronice virale B.....	13
Capitolul 4. Evoluția naturală a infecției cronice cu VHB.....	14
Capitolul 5. Diagnosticul hepatitei cronice virale B.....	16
Capitolul 6. Factori care favorizează progresia hepatitei cronice virale B.....	26
Capitolul 7. Tratamentul hepatitei cronice virale B	28
CONTRIBUȚII PERSONALE.....	39
Capitolul 1. Introducere.....	40
Capitolul 2. Obiectivele cercetării.....	41
Capitolul 3. Seroconversia în sistemul HBeAg/Ac și HBsAg/Ac la pacienți cu hepatită cronică virală B diagnosticată în copilărie.....	42
3.1. Introducere.....	42
3.2. Obiectivele studiului.....	42
3.3. Material și metodă.....	42
3.4. Rezultate.....	44
3.5. Discuții.....	57
3.6. Concluzii.....	60
Capitolul 4. Evoluția biochimică, serologică, virusologică și ultrasonografică a pacienților diagnosticați cu hepatită cronică virală B la vârsta copilăriei.....	62
4.1. Introducere.....	62
4.2. Obiectivele studiului.....	62

4.3. Material și metodă.....	62
4.4. Rezultate.....	65
4.5. Discuții.....	78
4.6. Concluzii.....	82
Capitolul 5. Aprecierea evoluției fibrozei prin elastografie tranzitorie unidimensională la pacienți diagnosticați cu hepatită cronică virală B în copilărie.....	83
5.1. Introducere.....	83
5.2. Obiectivele studiului.....	83
5.3. Material și metodă.....	84
5.4. Rezultate.....	87
5.5. Discuții.....	94
5.6. Concluzii.....	98
Capitolul 6. Concluzii generale și contribuții personale.....	99
6.1. Concluzii generale.....	99
6.2. Contribuții personale.....	100
Bibliografie	102

Cuvinte cheie: hepatită cronică virală B, evoluție, copii, interferon, seroconversie, fibroză hepatică

Hepatita cronică virală B (HCVB) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Infecția achițiționată în copilărie este responsabilă de majoritatea hepatitelor cronice virale B la adulți care poate evolua, într-un număr semnificativ de cazuri, spre complicații - ciroza hepatică și hepatocarcinom (HCC).

Înțelegerea evoluției HCVB este importantă în evaluarea prognosticului bolii, a riscului dezvoltării HCC, precum și în selecția candidaților pentru terapia antivirală.

Evoluția de durată a infecției cronice cu VHB la copiii care răspund sau care, dimpotrivă, nu răspund la tratamentul antiviral, respectiv evoluția spontană a acestei infecții este încă incomplet cunoscută.

Tocmai aceste considerente, legate de întrebările care așteaptă încă răspuns asupra particularităților evoluției infecției cronice cu VHB în relație cu vârsta la care s-a produs infecția și, respectiv, introducerea sau nu a terapiei imunomodulatoare și/sau antivirale, au reprezentat motivația cercetării de față.

Teza este alcătuită din două părți: partea teoretică și partea de contribuții personale. În partea teoretică am realizat o sinteză a datelor din literatură cu mențiunea că, în domeniul abordat, acumularea de cunoștințe se află într-o dinamică rapidă și permanentă, iar în partea de contribuții personale am urmărit evoluția la distanță a HCVB, diagnosticul inițial de boală fiind stabilit în copilărie. Partea de contribuții personale este structurată în 3 studii.

Seroconversia în sistemul HBeAg/Ac și HBsAg/Ac la pacienți cu hepatită cronică virală B depistată în copilărie

Obiectivul studiului

Obiectivul studiului a fost de a caracteriza evoluția infecției cu VHB, în particular seroconversia HBsAg/Ac și seroconversia HBeAg/Ac, spontană sau după tratament antiviral, la pacienți diagnosticați cu hepatită cronică virală (HCVB) la vârsta copilăriei.

Material și metodă

Studiul s-a desfășurat între 2007 - 2008 pe un lot de 77 de subiecți cu diagnosticul inițial de HCVB stabilit la vârsta copilăriei. Acești 77 de pacienți au putut fi identificați dintr-un total de 250 de copii diagnosticați cu HCVB la clinicile Pediatrie II și III în perioada 1989-2003. Dintre cei 77 de pacienți, au fost reținuți în studiu 69, pentru care s-au putut obține datele clinice, biologice și virusologice complete din momentul diagnosticului infecției virale B. În etapa reevaluării actuale am analizat strict profilul markerilor virali. În momentul diagnosticului inițial al HCVB, toți pacienții au fost pozitivi pentru AgHBs și AgHBe. 37 pacienți au beneficiat de tratament cu interferon α , iar ceilalți 32 de pacienți au primit doar hepatoprotectoare.

Rezultate

Din datele noastre, la evaluarea finală la vârsta adultă, la 70,27% din pacienții tratați și, respectiv la 87,50% din pacienții netratați s-a realizat seroconversia AgHBe la anti-HBe.

La aproximativ 10% din lotul global s-a constatat seroconversia în sistemul HBs, cu detectarea serică a unor titruri semnificative a anti-HBs. Observația este importantă, deși datorită numărului redus de cazuri, nu a câștigat semnificație statistică în cazul seroconversiei în sistemul “s” în relație cu tratamentul antiviral ($p=0.41$). În schimb, între pacienții tratați și netratați există semnificație statistică în ceea ce privește rata producerii seroconversiei în sistemul “e”, seroconversia în sistemul “e” fiind semnificativ mai mare la pacienții netratați față de cei tratați ($p=0.04$).

Prin analiza nuanțată a evoluției markerilor, ne-am propus să vedem dacă rata anuală a seroconversiei AgHBe la pacienții tratați, respectiv la cei netratați este influențată de sexul pacienților (Fig. 1). Astfel, am constatat că, la 10 ani (de exemplu) de la diagnostic probabilitatea realizării seroconversiei în sistemul “e” este de 83% la bărbați, respectiv 91% la femei, fără ca această diferență să fie semnificativă statistic ($p=0.37$).

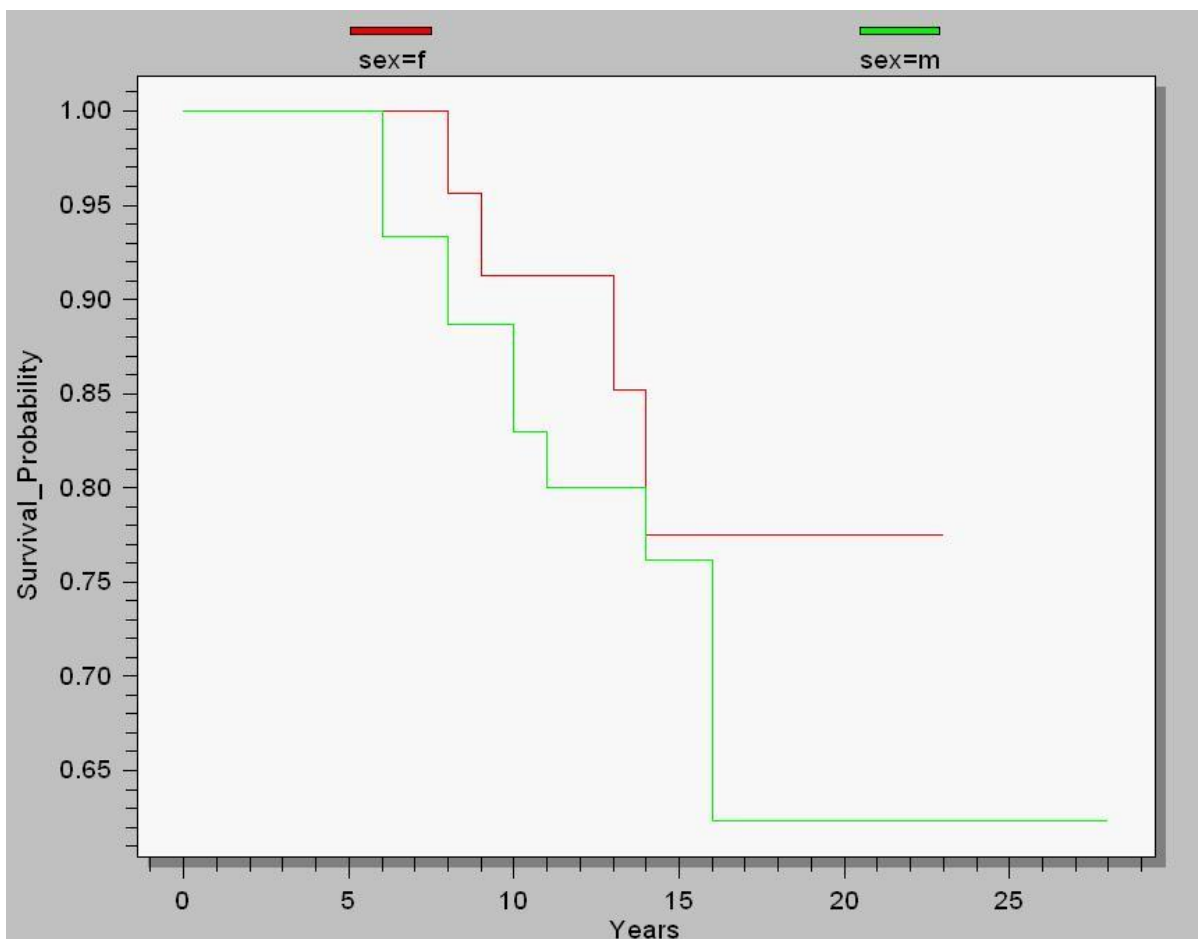


Fig. 1. Rata anuală a seroconversiei AgHBe la pacienții tratați, respectiv netratați în funcție de sex prin curba de supraviețuire Kaplan-Meier

Un element important al cercetării noastre, este faptul că atunci când am realizat comparația statistică a mediilor duratei producerii seroconversiei în sistemul “e” între pacienții tratați (medie = 1,53 ani) și cei netratați (medie = 4,71 ani), am constatat o diferență înalt semnificativă statistic; altfel spus, seroconversia în sistemul “e” s-a produs mult mai repede la pacienții tratați, comparativ cu cei netratați ($p=0.000\dots$).

De asemenea, am constatat că la pacienții care au obținut seroconversia în sistemul “e”, media vârstelor la care s-a instituit tratamentul cu IFN- α a fost semnificativ mai mică decât media vârstelor pacienților care au fost tratați și care nu au obținut seroconversia ($p=0.000\dots$). Prin urmare, șansa de a se obține seroconversia HBeAg/Ac sub tratament este cu atât mai mare cu cât tratamentul se instituie la o vârstă mai tânără.

O observație importantă a studiului nostru este aceea că, copiii cu transmitere verticală au avut o rată de seroconversie a AgHBe semnificativ mai mică comparativ cu cei cu transmitere orizontală ($p=0.006$) (Fig. 2).

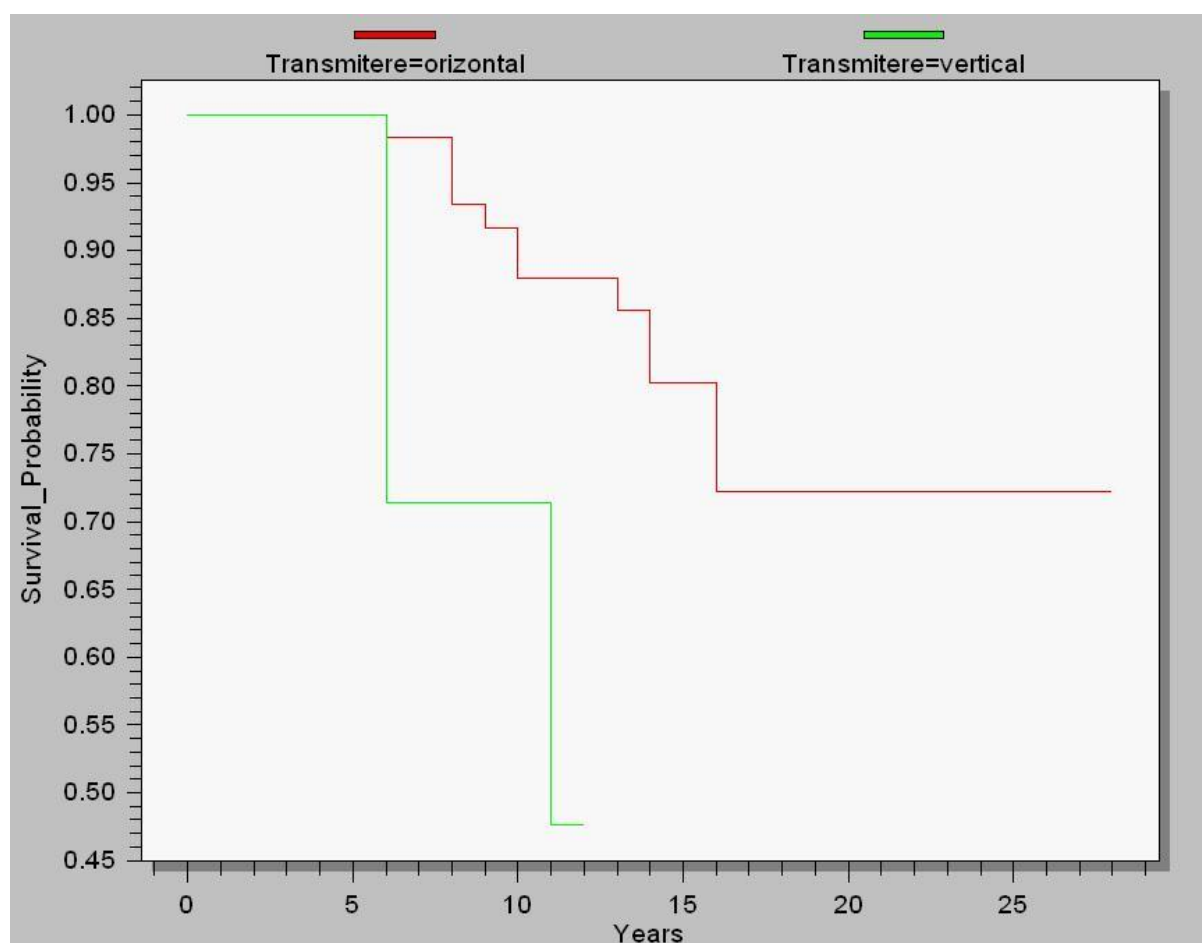


Fig. 2. Rata anuală a seroconversiei AgHBe la pacienți tratați, respectiv netratați în funcție de transmitere prin curba de supraviețuire Kaplan-Meier

Concluzii

1. În studiul nostru, tratamentul cu IFN- α a accelerat producerea seroconversiei HBeAg/Ac ($p=0.000..$).
2. Seroconversia atât în sistemul "s", cât și în sistemul "e" a fost constatată, însă, mai frecvent spontan.
3. Rata seroconversiei AgHBe la pacienții cu transmitere verticală a fost semnificativ mai mică comparativ cu cei cu transmitere orizontală ($p=0.006$);
4. Nu am constatat diferențe semnificative statistic privind rata seroconversiei în sistemul "e" / "s" între pacienții tratați și cei netratați în funcție de vârsta la diagnostic, respectiv sexul pacienților.

Evoluția biochimică, serologică, virusologică și ultrasonografică a pacienților diagnosticați cu hepatită cronică virală B la vârsta copilăriei

Obiectivul studiului

În studiul de față ne-am propus să urmărim evoluția de ansamblu, clinică și biochimică hepatică, în relație cu cea serologică și virusologică, spontană sau după tratament antiviral, la pacienți diagnosticați cu HCVB la vârsta copilăriei.

Material și metodă

Studiul s-a desfășurat între 2007 - 2008 pe un lot de 77 de subiecți cu diagnosticul inițial de HCVB stabilit la vârsta copilăriei (între 1 și 17 ani) și care au ajuns, în prezent, la vârsta adultă (între 18-33 de ani). Din datele inițiale au fost reținute datele epidemiologice, clinice, biologice, virusologice complete de la primul diagnostic al infecției virale B, precum și terapia urmată. La evaluarea actuală au fost reținute datele epidemiologice, profilul biochimic, serologic, virusologic, ecografic la toți pacienții și cel histopatologic la 3 pacienți. Terminologia, definițiile și criteriile de diagnostic pentru condițiile clinice asociate cu infecția cu VHB au fost adoptate din ghidul AASLD 2007 [1].

Rezultate

Evoluția HCVB a fost evaluată în medie la 13 ani (6-20 de ani) de la diagnosticul inițial. Modalitatea de transmitere a infecției a fost orizontală (manopere parenterale cu acenerile și intrafamilială) la 70 dintre pacienți. La 7 pacienți care proveneau din mame infectate cu VHB este probabilă transmiterea verticală.

Din cei 77 de pacienți, 69 de pacienți au prezentat AgHBe pozitiv, iar 8 pacienți au prezentat anti-HBe pozitivi în momentul diagnosticului inițial. 37 de pacienți din lotul cu AgHBe pozitiv și 2 pacienți din cei cu anti-HBe au primit tratament antiviral cu interferon α , în doze de 3-5 Mil UI de 3x/săptămână. Ceilalți pacienți au beneficiat numai de terapie hepatoprotectoare.

Evoluția celor 37 de pacienți din grupul AgHBe pozitiv tratați cu IFN- α (Fig. 3)

La evaluarea actuală (la vârsta adultului), 10 pacienți (27,03%) au rămas cu HCVB cu AgHBe pozitiv. Dintre acești 10 pacienți cu AgHBe pozitiv, 3 pacienți au prezentat valori ale ALT > 2xLSN și ADN VHB > 10⁵ copii/ml. Acestor 3 pacienți li s-a efectuat biopsie hepatică, iar rezultatele histopatologice au evidențiat hepatită moderată la 2 pacienți (scor Knodell 9), respectiv hepatită ușoară la celălalt pacient (scor Knodell 8). Acești pacienți au fost propuși pentru tratament antiviral.

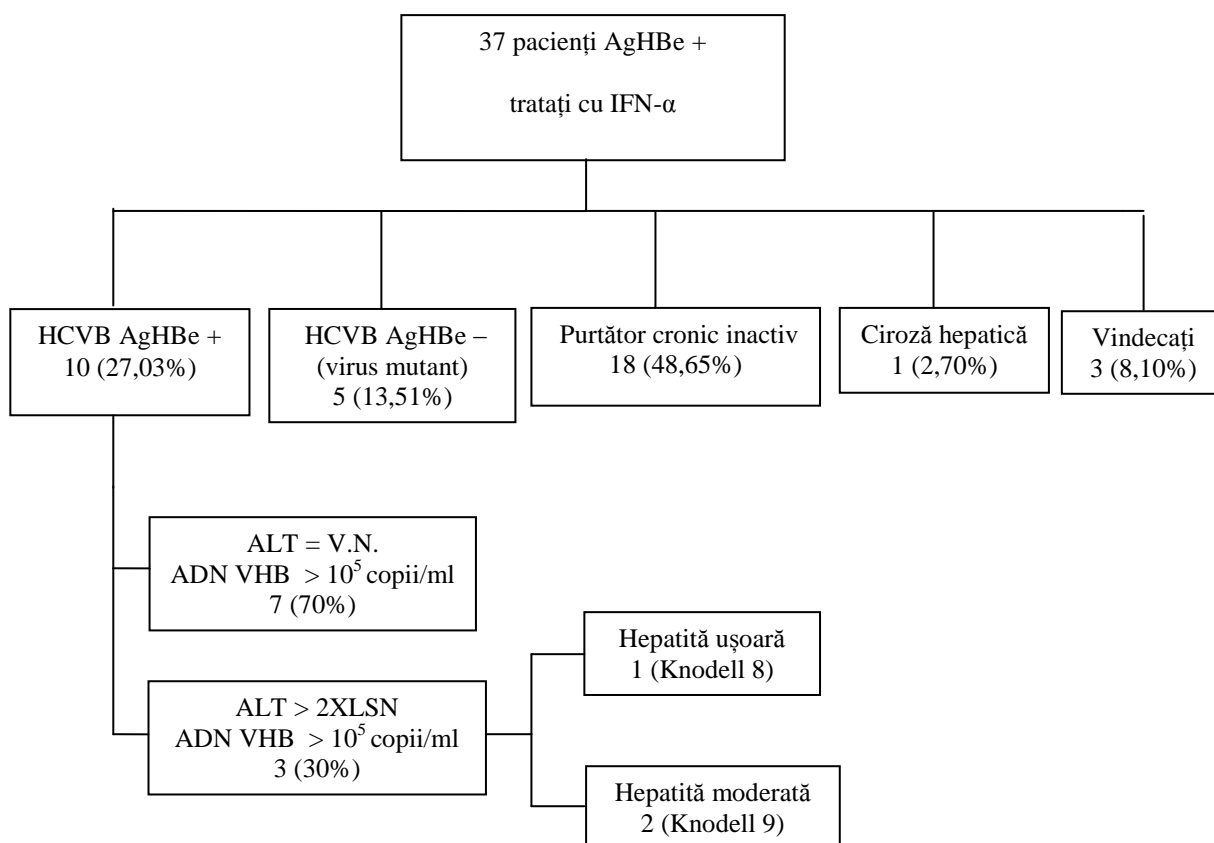


Fig. 3. Evoluția celor 37 de pacienți cu AgHBe pozitiv tratați cu IFN- α

Ceilalți 7 pacienți cu AgHBe pozitiv au avut valori normale ale ALT și ADN VHB $> 10^5$ copii/ml. La 5 pacienți (13,51%), cu toate că s-a obținut seroconversia la anti-HBe și valorile ALT au fost în limite normale, s-au constatat valori ale ADN VHB $> 10^4$ copii/ml, acești pacienți având o HCVB cu AgHBe negativ (virus mutant). 18 pacienți (48,65%) au obținut seroconversia la anti-HBe, cu valori ale ADN VHB $< 10^4$ copii/ml și valori normale ale transaminazelor (purtători cronici inactivi). Un pacient (2,70%) din grupul celor cu tratament antiviral a dezvoltat ciroză hepatică. Seroconversia la anti-HBs (vindecarea) s-a constatat la 3 pacienți (8,10%).

Evoluția celor 32 de pacienți netratați (Fig. 4)

În același grup de pacienți, la evaluarea actuală s-a constatat că 4 pacienți (12,50%) au rămas cu HCVB și AgHBe pozitiv, ei având valori ale ADN VHB $> 10^5$ copii/ml și valori ale ALT normale (faza de imunotoleranță). La 5 pacienți (15,63%) s-au constatat nivele ale ADN VHB $> 10^4$ copii/ml, cu toate că s-a obținut seroconversia la anti-HBe, iar valorile ALT au fost în limite normale (HCVB cu AgHBe negativ). 18 pacienți (56,25%) au devenit purtători cronici inactivi, iar la 4 pacienți (12,50%) s-a obținut seroconversia la anti-HBs (vindecarea). Un pacient (3,12%) a dezvoltat ciroză hepatică.

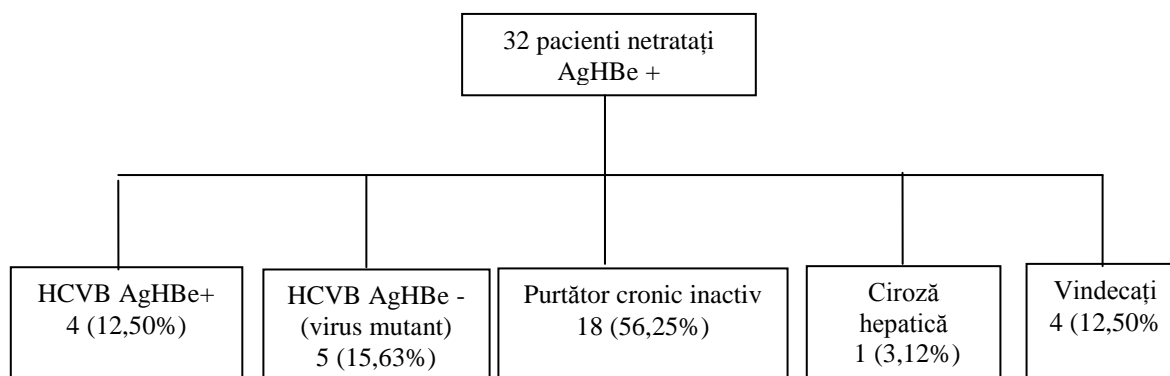


Fig. 4. Evoluția naturală a celor 32 de pacienți cu AgHBe pozitiv, netratați

Din grupul pacienților cu anti-HBe pozitivi, 6 pacienți au devenit purtători cronici inactivi, 1 pacient s-a vindecat, iar altul a dezvoltat ciroză hepatică.

Concluzii

1. În studiul de față, evoluția HCVB diagnosticată în copilărie a fost favorabilă; după o durată medie de 13 ani de la diagnosticul inițial, am constatat că aproximativ 20% din pacienți au rămas cu HCVB cu AgHBe pozitiv, 14,5% au dezvoltat HCVB cu AgHBe negativ, 52,5% au devenit purtători cronici inactivi, 10% s-au vindecat, numai 3% au dezvoltat ciroză hepatică și nici unul nu a dezvoltat HCC.
2. Evoluția pacienților cu HCVB diagnosticată în copilărie nu a demonstrat diferențe semnificative între pacienții tratați și cei netratați.
3. Nu am găsit diferențe semnificative statistic privind rata dezvoltării cirozei hepatice între cele două sexe ($P=0.42$).

Aprecierea evoluției fibrozei prin elastografie tranzitorie unidimensională la pacienți diagnosticați cu hepatită cronică virală B în copilărie

Obiectivele studiului

Studiul de față a avut următoarele **obiective**:

- *Evaluarea fibrozei prin ETU la un grup de pacienți adulți, diagnosticați cu hepatită cronică virală B din copilărie.*
- *Aprecierea prin ETU a evoluției fibrozei la pacienții cu HBV diagnosticați prin biopsie hepatică în copilărie.*

Material și metodă

În acest studiu au fost înrolați 77 pacienți (lotul I) cu diagnosticul de HCVB stabilit la vârsta copilăriei, care au ajuns, în prezent, la vârsta adultă, și care s-au prezentat pentru evaluarea afecțiunii hepatice la Clinica Medicală I în perioada 2008 – 2009. Din întregul lot studiat (lotul I), în copilărie biopsia hepatică a fost realizată doar la 48 pacienți (lotul II). Examenul histopatologic a fost interpretat de același anatomo-patolog după Desmet [2]. Deoarece, majoritatea rezultatelor din literatură care vizează performanța ETU în predicția fibrozei în hepatita cronică virală B se raportează la sistemul de scor Metavir, la pacienții noștri speciemenle histopatologice au fost reinterpretate luând în considerare sistemul de stadializare Metavir. Examinarea elastografică (ETU) s-a realizat pentru toți subiecții incluși în studiu în momentul B, cu ajutorul echipamentului Fibroscan® (Echosens, Paris). În final, s-a realizat o predicție a stadiului fibrozei (conform scorului Metavir), folosind valorile cutoff ale rigidității hepatice determinate în studiile efectuate în Clinica Medicală III Cluj-Napoca

[3]. Prin analiza stadiului fibrozei prezis prin ETU la vârsta adultă comparativ cu stadiul fibrozei dovedit bioptic în copilărie, am stabilit 3 patternuri de evoluție ale fibrozei hepatice și anume: staționare, progresie și regresie.

Rezultate

Analiza lotului I la vârsta adultă (Tabel I)

La **pacienții tratați** (39 de pacienți) s-a constatat că 74,35% din pacienți au fibroză F0, 20,52% au fibroză F1, iar 5,13% din pacienți au fibroză F4.

La **pacienții netratați** (38 de pacienți) s-a constatat că 76,32% din pacienți au fibroză F0, 18,42% au fibroză F1, 2,63% au fibroză F2, iar 2,63% din pacienți au fibroză F4.

Tabel I. Stadiul fibrozei estimat prin ETU în lotul I, la momentul B

	Pacienți tratați		Pacienți netratați		Valoare <i>p</i>
	n=39	%	n=38	%	
F0	29	74,35%	29	76,32%	NS
F1	8	20,52%	7	18,42%	NS
F2	0	0,0%	1	2,63%	NS
F3	0	0,0%	0	0,0%	NS
F4	2	5,13%	1	2,63%	NS
Total	39	100%	38	100%	NS

Analiza lotului II

Subliniem că din cei 48 de pacienți care au avut o biopsie hepatică în copilărie, 46 de pacienți au fost cu AgHBe pozitiv în momentul diagnosticului inițial, iar ceilalți 2 pacienți au fost cu anti-HBe pozitivi. Analiza statistică a fost realizată doar la lotul de pacienți cu AgHBe pozitiv, lotul de pacienți cu anti-HBe pozitiv fiind considerat prea mic pentru a oferi date interpretabile.

Din analiza rezultatelor, s-a constatat că la 10 pacienți (21,7%) fibroza a staționat, la 3 pacienți (6,5 %) a avansat, iar la 33 de pacienți (71,7%) fibroza a regresat.

Dintre acești 48 de pacienți, 35 au fost tratați cu medicație antivirală (IFN-alfa). Din totalul de 35 de pacienți tratați, la 31 de pacienți (88,57%) fibroza a regresat. Doar la 4 pacienți (11,43%) s-a înregistrat un scor staționar al fibrozei. În nici un caz din cele tratate nu

s-au înregistrat martori elastografici de progresiune a fibrozei. În schimb, la cei 11 pacienți netratați, fibroza a regresat la doar 2 pacienți (18,18%), la 6 (54,55%) a rămas staționară, iar la 3 pacienți (33,33%) fibroza a progresat (Tabel II).

Tabel II. Analiza patternului evolutiv al fibrozei la pacienții tratați comparativ cu cei netratați

Patternul evolutiv al fibrozei din momentul A la momentul B	Pacienți tratați n (%)	Pacienți netratați n (%)	<i>p</i>
Progresie	0 (0,0%)	3 (27,27%)	<i>NS</i>
Staționare	4 (11,43%)	6 (54,55%)	<i>NS</i>
Regresie	31 (88,57%)	2 (18,18%)	0.00002
Total pacienți	35 (100%)	11 (100%)	

La analiza factorilor predictivi pentru existența unui anumit pattern evolutiv al fibrozei, se observă că (Tabel III):

- la pacienții la care fibroza a staționat comparativ cu cel la care fibroza a avansat și respectiv la cei la care fibroza a regresat nu există diferențe semnificative statistice în ceea ce privește nivelul ALT, seroconversia în sistemul “e”, respectiv “s”, valoarea ADN VHB, vârsta la tratament, vârsta la diagnostic, modalitatea de transmitere, respectiv sexul pacienților;
- în schimb, comparând pacienții la care fibroza a avansat cu cei la care s-a obținut regresia, se constată că un parametru semnificativ statistic și care îi diferențiază este *vârsta la care s-a obținut seroconversia*: media vârstei la care s-a produs seroconversia la cei cu fibroză regresivă este statistic semnificativ mai mică ($p=0.048$) decât media vârstei la care s-a produs seroconversia la cei cu fibroză progresivă;
- *regresia fibrozei s-a obținut la 31 din cei 35 pacienți tratați (88,57%) și doar la 2 pacienți (18,18%) din cei care nu au fost tratați ($p=0.00002$).*

Tabel III. Analiza factorilor predictivi ai patternului evolutiv al fibrozei

Parametru	Staționare/Avansare Valoare <i>p</i>	Staționare/Regresie Valoare <i>p</i>	Avansare/Regresie Valoare <i>p</i>
ALT (în prezent)	0.23	0.53	0.39
Seroconversia HBeAg/Ac	0.56	0.16	0.63
Seroconversia HBsAg/Ac	0.76	0.55	0.83
ADN VHB	0.36	0.66	0.94
Vârsta la diagnostic	0.17	0.78	0.25
Vârsta la tratament	-	0.48	-
Vârsta la seroconversie	0.33	0.64	0.04
Transmitere	0.42	0.66	0.30
Sex	0.20	0.35	0.29

Concluzii

1. Prognosticul HCVB diagnosticată în copilărie este favorabil, întrucât după aproximativ 13 ani de la diagnosticul inițial stadiul fibrozei estimat prin ETU a fost F0 la 75% dintre pacienți.
2. Din analiza stadiului fibrozei prezise prin ETU la vârsta adultă comparativ cu fibroza dovedită bioptic în copilărie, reiese faptul că fibroza hepatică a regresat la 33 pacienți (71,7%), a rămas staționară la 10 pacienți (21,7%) și a progresat la numai 3 pacienți (6,5%).
3. Progresia fibrozei hepatice a fost influențată de vârsta la care s-a obținut seroconversia în sistemul “e”: cu cât vârsta la care s-a obținut seroconversia a fost mai mare, cu atât fibroza a avansat mai repede.
4. Tratamentul cu IFN- α s-a însoțit de o evoluție înalt semnificativ regresivă a fibrozei hepatice, față de evoluția acesteia la pacienții netratați ($p=0.00002$).

Contribuții personale

Dintre contribuțiile originale ale tezei menționez:

1. ***realizarea primului studiu din România care apreciază evoluția atât spontană, cât și după tratament antiviral a infecției cronice cu VHB*** la un interval mediu de peste 13 ani de la primul diagnostic. Celelalte studii asemănătoare din România sunt limitate prin durata scurtă a observației care nu depășește 7 ani, și care surprind strict vârsta copilăriei. Astfel, în studiul nostru am constatat că:
 - tratamentul cu IFN a accelerat producerea seroconversiei HBeAg/Ac;
 - seroconversia atât în sistemul “e”, cât și în sistemul “s” a fost constatată mai frecvent spontan;
 - evoluția HCVB diagnosticată în copilărie a fost favorabilă: la doar 3% din pacienți s-a constituit ciroza hepatică, respectiv nici unul nu a dezvoltat HCC.
2. ***caracterul prioritar al studiului care evaluează evoluția fibrozei hepatice apreciată prin ETU*** la un grup de pacienți adulți cu diagnosticul de hepatită cronică virală B stabilit în copilărie.
3. ***realizarea după știința noastră a primului studiu din literatura de specialitate care apreciază prin ETU evoluția fibrozei hepatice la pacienții adulți cu HCVB diagnosticată la vârsta copilăriei***, la care evaluarea inițială a fibrozei s-a făcut prin examen histopatologic (PBH). La aceștia, am constatat că factorii care au influențat ritmul și cursul evolutiv al fibrozei au fost:
 - vârsta la care s-a obținut seroconversia HBeAg/Ac: cu cât a fost mai mare, cu atât fibroza a avansat mai repede;
 - tratamentul antiviral, care s-a însoțit de o evoluție înalt semnificativ regresivă a fibrozei hepatice, față de evoluția acesteia la pacienții netratați;
 - indiferent de comportamentul markerilor serologici din sistemul „e” sau/și „s”, tratamentul antiviral scade ritmul și inversează cursul evoluției fibrozei hepatice.

Bibliografie selectivă

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45: 507-539.
2. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Sheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513–1520.

3. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Validation of transient elastography for predicting the fibrosis stage in a large cohort of chronic hepatitis C patients. *GUT* 2009; 58 (suppl II): A 501.
4. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006; 43: S173-S181.
5. Miu N, Burac L, Gheban D et al. Evaluation of interferon and hepatitis B vaccine-therapy in chronic hepatitis B in children. *Rom J Gastroenterol* 1999; 8: 3-7.
6. Lazar C, Grigorescu-Sido P, et al. Evaluation of Viral Replication in Children with Chronic Hepatitis B with and without Interferon Treatment. *Rom J Gastroenterology* 2005 3, 219-224
7. Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, et al. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol*. 1998 Aug;29(2): 184-90.
8. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, D' Alessandro L, Vegnente A. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1; 46(3): 488.
9. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006; 43: 556-62.
10. Vo Thi Diem H, Bourgois A, Bontems P, et al. Chronic hepatitis B infection: long term comparison of children receiving interferon alpha and untreated controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Feb; 40(2): 141-5.
11. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003; 29(12): 1705-1713.
12. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009 Feb;29(2):242-7. Epub 2008 Jul 9.
13. Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol* 2009; 16: 36-44.
14. Mozer-Lisewska I, Mania A, Służewski W, et al. Factors influencing clinical course and histological findings in children with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Sep 25. [Epub ahead of print].
15. Sobaniec-Lotowska M E, Lebensztejn D M. Histological outcome of chronic hepatitis B in children treated with interferon alpha. *World J Gastroenterol* 2005;11(45): 7179-7182.

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE

Nume: Mânzat Săplăcan

Prenume: Roberta Maria

Data și locul nașterii: 6 ianuarie 1978, Turda, Jud. Cluj

Domiciliul: Strada Bogdan Petriceicu Hașdeu Nr. 75-77, Cluj-Napoca

Starea civilă: căsătorită

Naționalitate: română

Email: roberta786@yahoo.com

STUDII

- gimnaziale: 1988 – 1992 - Școala Generală nr. 3, Turda
- liceale: 1992 – 1996 - Liceul Teoretic “Mihai Viteazul”, Turda
- superioare: 1996 – 2003 - Facultatea de Medicină Generală, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

ACTIVITATEA PROFESIONALĂ

- medic stagiar – Spitalul Universitar CFR Cluj-Napoca – 03.01.2004 – 31.12.2004
- doctorand cu frecvență la UMF Cluj-Napoca și medic rezident gastroenterologie Clinica Medicală I, SCJU - 01.11.2005 - 31.10.2009
- în prezent - medic rezident anul V specialitatea Gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgență “Prof. Dr. Octavian Fodor” Cluj-Napoca

Schimburi de experiență, stagii în străinătate

- 23.01-17.04.2003 - Bursă guvernamentală la Academic Medical Center – Amsterdam, Olanda - Activitate de cercetare în boli inflamatorii intestinale: coordonatori științifici prof. dr. S.J.H. van Deventer, dr. D.W. Hommes, „Polymorphisms in the IL-1 β gene is associated with osteoporosis in patients with IBD” și “Polymorphisms in the IL-6 Gene Promotor are associated with circulating levels of C-Reactive Protein and markers of bone resorption in patients with inflammatory bowel disease (IBD)”;

- 01.10-30.10.2008 - Curs de pregătire de endoscopie digestivă superioară și inferioară sub supravegherea Prof. Dr. Daniel W. Hommes, Leiden University Medical Center, Olanda;
- 21-22.11.2009 - ESGE/OMED Hands-On Training Session - GASTRO 2009, London, UK.

Pregătire postuniversitară:

1. Curs de ecografie generală: 01.2006 – 03.2006
2. The Euroson School, Guidelines in Gastroenterological Ultrasound, Craiova, România - 2007
3. Cursuri precongres UEGW Viena 2008
4. Cursuri precongres Gastro 2009, UEGW/WCOG London

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Lucrare de diplomă – Efectele seleniului asupra leziunilor hepatice produse de tetraclorura de carbon la șobolan (2003). Conducător științific: Conf. dr. Mihai Blidaru

Lucrări publicate in extenso

- Manzat Saplacan RM, Mircea PA, Valean SD et al. The HBeAg/Ab and HBSAg/Ab seroconversion in patients with chronic hepatitis B acquired in childhood. Rom J of Hepatology 2008, 2 – 3: 17-22;
- Manzat Saplacan RM, Mircea PA, Valean SD et al. The long-term evolution of chronic hepatitis B acquired in childhood. J Gastrointestin Liver Dis 2009; 18: 433-438

Lucrări comunicate

- Roberta Mânzat, Petru Adrian Mircea, Simona Vălean, Romeo Chira, Gabriel Gușetu, Simona Resteman. Seroconversia în sistemul HBsAg/Ab și HBeAg/Ab spontană sau post terapeutică, la pacienți cu hepatită cronică virală B depistată în copilărie - Congresul Național de Hepatologie București 2007 - Sesiunea Postere
- Simona Vălean, P Armean, Georgiana Nagy, Roberta Mânzat, PA Mircea. Mortalitatea prin carcinom hepatocelular în România, 1980-2004 – Congresul Național de Hepatologie București 2007 - Sesiunea Postere
- Romeo Chira, Roberta Mânzat, Adrian Cățean, Petru A. Mircea. Duodenal adenocarcinoma – Congresul European de Ultrasonografie (EUROSON) Timișoara 2008 - Prezentare orală;
- Roberta Mânzat, Petru A. Mircea, Simona Vălean, Adriana Bințișan, Simona Martura. Seroconversia în sistemul HBeAg/Ab și HBsAg/Ab la pacienți cu hepatită cronică virală B

depistată în copilărie – Prezentare orală - „Al XXIX-lea Simpozion de gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă” Cluj-Napoca 2009;

- Mânzat Săplăcan RM, Lupșor M, Mircea PA et al. Aprecierea regresiei fibrozei la pacienți diagnosticați cu hepatită cronică virală B în copilărie, prin elastografie tranzitorie unidimensională – Zilele UMF “Iuliu Hațieganu” decembrie 2009 – Sesiunea Postere.

PREMII

- Premiu în sesiunea poster la Zilele UMF “Iuliu Hațieganu” decembrie 2009 pentru „Aprecierea regresiei fibrozei la pacienți diagnosticați cu hepatită cronică virală B în copilărie, prin elastografie tranzitorie unidimensională”.

MEMBRĂ AL ASOCIAȚIILOR PROFESIONALE

- Membră în Societatea Română de Gastroenterologie și Hepatologie (SRGH)

LIMBI STRĂINE CUNOSCUTE

- limba engleză
- limba franceză
- limba maghiară

“Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy
Cluj-Napoca

**The long-term evolution of chronic hepatitis B
acquired in childhood**

PhD thesis abstract

PhD student

Mânzat Săplăcan Roberta Maria

Scientific coordinator

Prof. dr. Petru Adrian Mircea

2010

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION.....	5
Abbreviation used in the text.....	7
THEORETICAL PART.....	8
Chapter 1. Introduction.....	9
Chapter 2. Epidemiology of HBV infection.....	9
Chapter 3. Prophylaxis of chronic hepatitis B.....	13
Chapter 4. Natural History of HBV infection.....	14
Chapter 5. Diagnosis of chronic hepatitis B.....	16
Chapter 6. Risk factors for progression of chronic hepatitis B.....	26
Chapter 7. Treatment of chronic hepatitis B.....	28
PERSONAL RESEARCH.....	39
Chapter 1. Introduction.....	40
Chapter 2. Research objectives.....	41
Chapter 3. The HBeAg/Ab and HBsAg/Ab seroconversion in patients with chronic hepatitis B acquired in childhood.....	42
3.1. Introduction.....	42
3.2. Objective.....	42
3.3. Patients and methods.....	42
3.4. Results.....	44
3.5. Discussion.....	57
3.6. Conclusions.....	60
Chapter 4. The biochemical, serological, virological and ultrasonographical evolution of the patients diagnosed with chronic hepatitis B in childhood.....	62
4.1. Introduction.....	62
4.2. Objective.....	62
4.3. Patients and methods.....	62

4.4. Results.....	65
4.5. Discussion.....	78
4.6. Conclusions.....	82
Chapter 5. Assessment of the evolution of fibrosis in patients diagnosed with chronic hepatitis B, using unidimensional transient elastography.....	83
5.1. Introduction.....	83
5.2. Objective.....	83
5.3. Patients and methods.....	84
5.4. Results.....	87
5.5. Discussion.....	94
5.6. Conclusions.....	98
Chapter 6. General conclusions and personal contribution.....	99
6.1. General conclusions.....	99
6.2. Personal contribution.....	100
Bibliography.....	102

Key words: Chronic hepatitis B, evolution, children, interferon, seroconversion, liver fibrosis

Chronic hepatitis B (CHB) is a major health problem. Infection acquired in childhood is responsible for the majority of chronic HBV infection in adults, leading in a significant number of cases to complications – cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

Understanding the evolution of CHB is essential for the assessment of disease prognosis and of the risk for the development of hepatocarcinoma (HCC) and for the selection of antiviral therapy candidates.

The long term outcome of the chronic HBV infection in children who respond to treatment as compared with that of the non-responders, and the spontaneous evolution of the infection are still unknown.

In these circumstances especially, the present research tried to answer some questions on the particularities of chronic HBV hepatitis in regard to the age of infection and, furthermore, questions on the initiation of immunomodulatory and/or antiviral therapy.

The paper consists of two parts: the theoretical and the personal contribution part. In the theoretical part we have made a synthesis of literature data; it is worth mentioning that, in the present subject, the information is permanently and quickly accumulating. In the personal contribution part, divided in three chapters, we monitored the long-term evolution of chronic HBV infection acquired during childhood.

The HBeAg/Ab and HBsAg/Ab Seroconversion in Patients with Chronic Hepatitis B Acquired in Childhood

The **aim** of this study was to evaluate the evolution of the hepatitis B virus, especially the HBeAg/Ab and HBsAg/Ab seroconversion, either spontaneous or treatment-induced in patients with chronic hepatitis B (CHB) acquired in childhood.

Patients and methods

The study was carried out between 2007 and 2008 on a group of 77 adult patients aged between 18 and 33 who were diagnosed with CHB in childhood or adolescence (between the ages of 1 and 17). These 77 patients were identified from a total of 250 children with CHB admitted to the 1st and 2nd Pediatric Clinics, Cluj-Napoca, between 1989 and 2003. From the initial group of 77 patients, we were able to obtain clinical, biological and virological data since the viral infection was first diagnosed for a number of 69 patients; hence, only these 69 patients were ultimately included in the study. On reassessment, only the viral markers were analyzed. All 69 patients were found HBsAg and HBeAg positive when the diagnosis was made in their childhood. Thirty-seven patients were treated in childhood with IFN- α , the other 32 patients remained untreated.

Results

On the final evaluation, according to our findings, 70.27% of treated patients and 87.50% of untreated patients with HBeAg positive seroconverted to anti-HBe. About 10% of the patients achieved HBsAg/Ab seroconversion with detectable anti-HBs levels. Our finding is of importance although the statistical differences were not significant in the HBsAg/Ab seroconversion given the small number of cases analyzed ($p=0.41$). In exchange, there is

statistically significant higher seroconversion HBeAg/Ab rate in untreated, as opposed to treated patients ($p=0.04$).

By detailed analysis of the evolution of markers, we set out to establish whether the annual HBeAg/Ab seroconversion rate in both treated and untreated children is influenced by the sex of patients (Fig. 1). We thus found that, 10 years from diagnosis, the probability of seroconversion is 83% in males and 91% in females; this is not, however, a statistically significant difference ($p=0.37$).

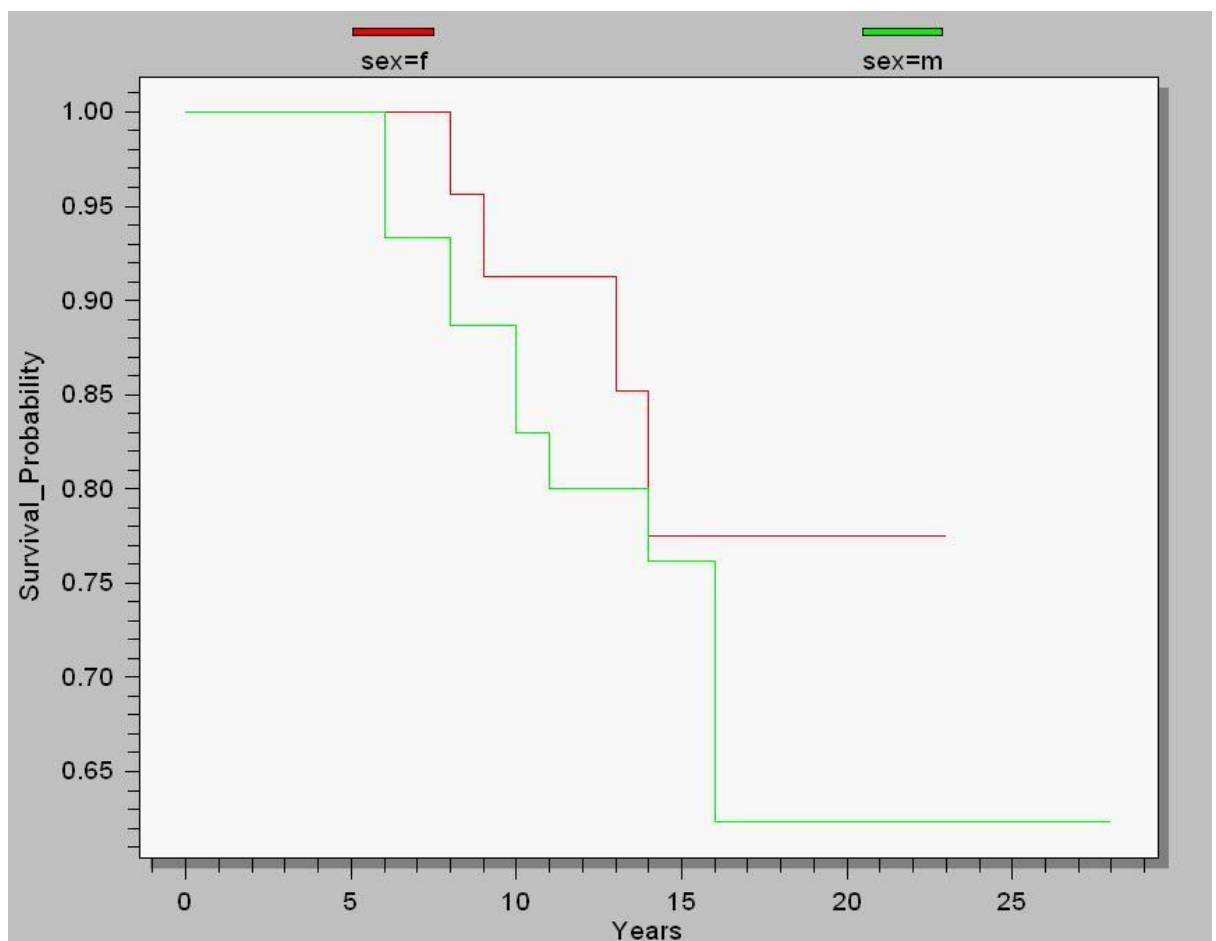


Fig. 1. Annual AgHBe seroconversion rate in treated and, respectively, untreated patients in regard to sex (as represented by the Kaplan-Meier survival curve)

When comparing the means of seroconversion durations in treated (mean = 1,53 years) and untreated (mean = 4,71 years) patients, we found a statistically significant correlation; in other words, the HBeAg/Ab seroconversion occurred much faster in treated than in untreated patients ($p=0.000\dots$).

Furthermore, we found that in patients who achieved HBeAg/Ab seroconversion, the mean age of IFN- α initiation was significantly lower than in those who did not ($p=0.000\dots$).

Therefore, it can be stated that the younger the age of treatment initiation, the higher the chance of achieving HBeAg/Ab seroconversion under treatment.

An important observation of the present study is the significantly lower seroconversion rate in children having acquired the HBV infection vertically instead of horizontally ($p=0.006$) (Fig. 2).

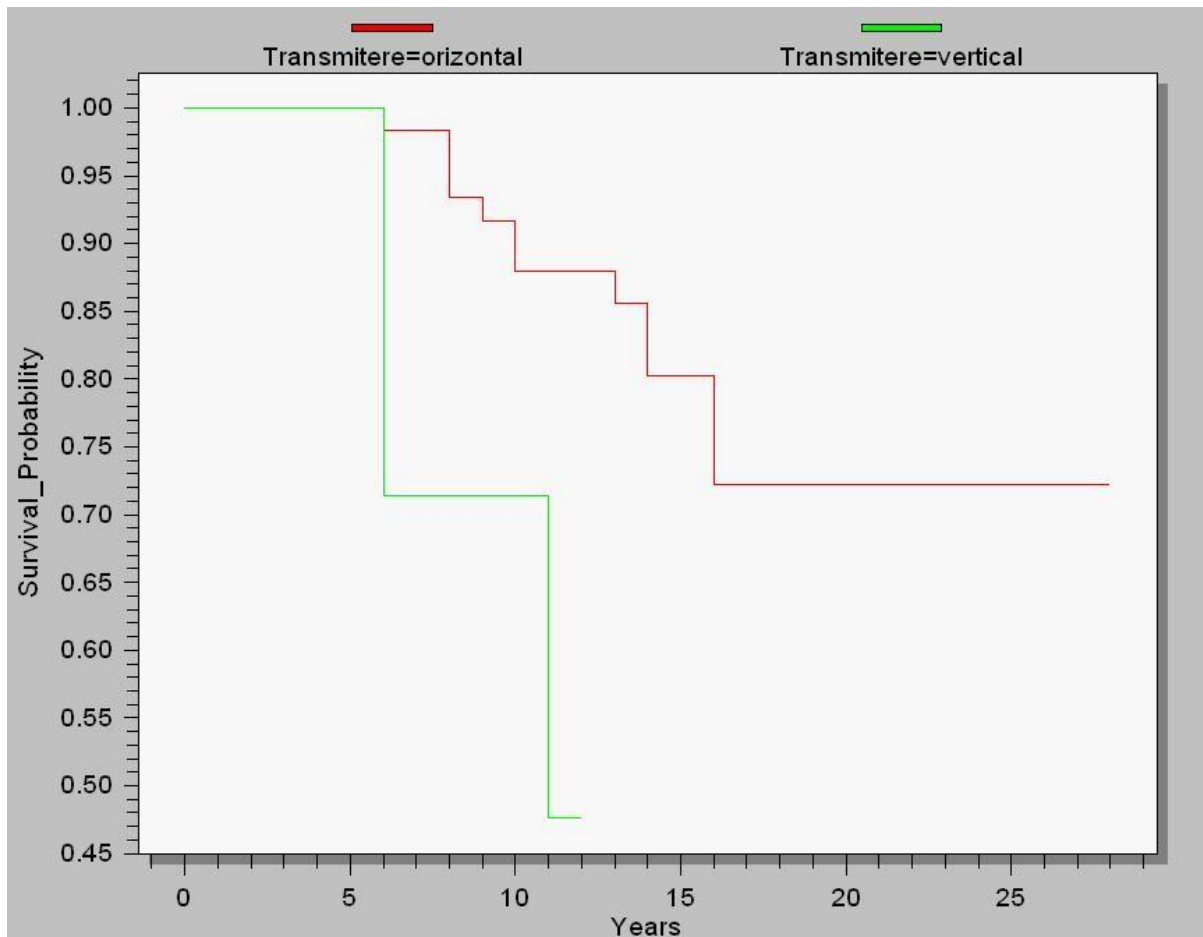


Fig. 2. Annual AgHBe seroconversion rate in treated and untreated patients, respectively, in regard to transmission (Kaplan-Meier survival curve)

Conclusions

1. In the present study, the IFN- α treatment accelerated the HBeAg/Ab seroconversion rate ($p=0.000..$).
2. Both “s” and “e” seroconversion occurred, however, more frequently spontaneously.
3. The HBeAg/Ab seroconversion rate in patients with vertical infection transmission was significantly lower than in those with horizontal transmission ($p=0.006$);

4. We found no statistically significant differences in e⁺ / "s" seroconversion rates between the treated and untreated patients in regard to age at diagnosis and sex, respectively.

The biochemical, serological, virological and ultrasonographical evolution of the patients diagnosed with chronic hepatitis B in childhood

The **aim** of this study to observe the overall evolution, clinical and biochemical, in relation to the serological and virological parameters, both spontaneous and following treatment, in patients diagnosed with chronic hepatitis B in childhood.

Patients and methods

The study was carried out between 2007 and 2008 on a group of 77 adult patients aged between 18 and 33 who were diagnosed with CHB in childhood or adolescence (between the ages of 1 and 17). The initial data were used to collect information on the route of infection, biochemical and virological aspects, the histological evaluation and the administered treatment. On examination, the patients' medical history and epidemiological data were recorded; blood tests, biochemical testing, serological HBV markers, virus markers and ultrasonographic examinations were carried out. Terminology, definitions and the diagnosis criteria were established in accordance with AASLD guidelines 2007[1].

Results

The evolution of CHB was evaluated after an average period of 13 years (6-20 years) from the initial diagnosis. The suspected route of infection was percutaneous exposure (reused needles) in 70 patients. Vertical transmission was suspected in 7 children.

From the 77 patients, 69 patients were found HBsAg and HBeAg positive and 8 patients were anti-HBe positive when the diagnosis was made in their childhood. Thirty-seven patients from the HBeAg positive group and 2 patients from the anti-HBe group were treated with in childhood with IFN- α , 3-5 Mil IU 3 times per week for 4-6 months. The other 38 patients remained untreated.

The evolution of the 37 treated patients (Fig. 3)

On reassessment, 10 patients (27.03%) had CHB with HBeAg positive. Among these 10 patients, 3 patients had ALT level two times the upper limit of normal and HBV DNA > 10⁵ copies/ml. Histological assessment revealed moderate hepatitis in 2 patients and mild hepatitis in one patient. These 3 patients were proposed for antiviral therapy. The other 7

patients with CHB with HBeAg positive had normal ALT level and HBV DNA $> 10^5$ copies/ml. In 5 patients (13.51%) despite the seroconversion to anti-HBe and normal transaminase levels, the HBV DNA level was more than 10^4 copies/ml, these patients having a CHB with HBeAg negative (mutant virus). Eighteen patients (48.65%) achieved seroconversion to anti-HBe, with HBV DNA $< 10^4$ copies/ml and normal levels of transaminases (inactive carrier state). One patient (2.70%) from the treated patients developed cirrhosis. The seroconversion to anti-HBs (resolved hepatitis) was observed in 3 patients (8.10%).

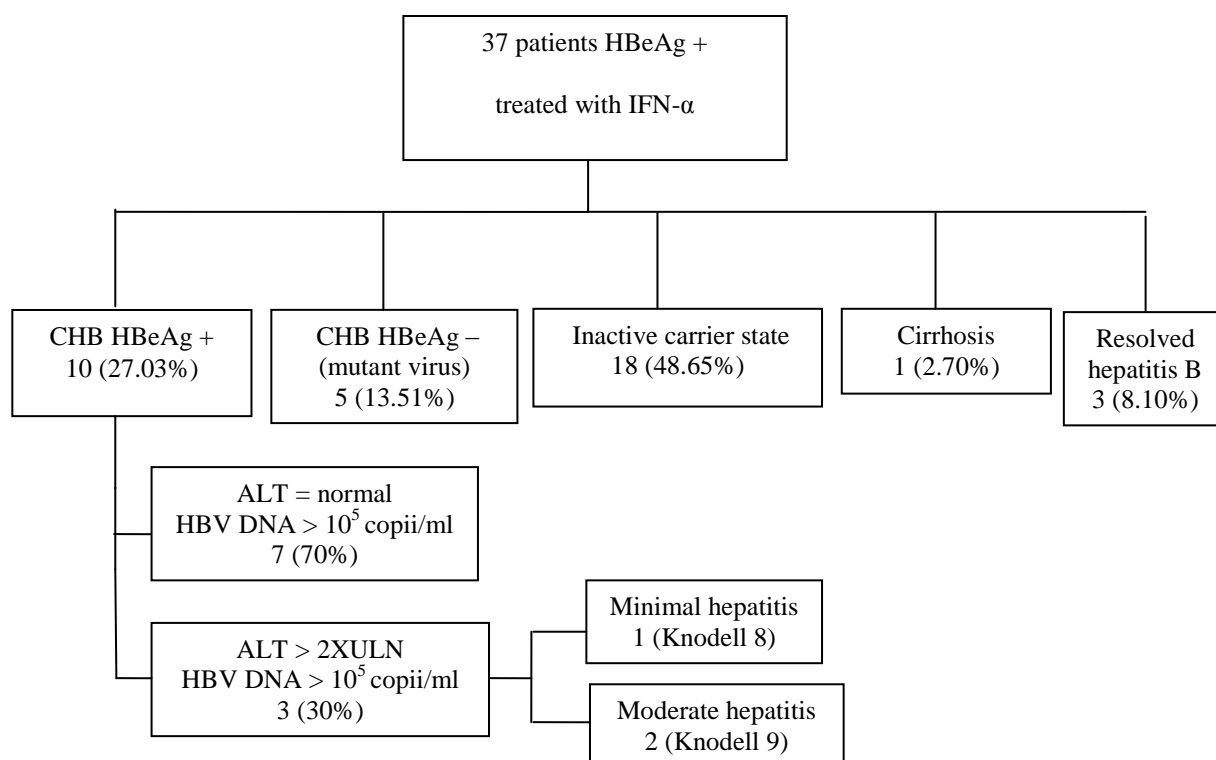


Fig. 3. Flow chart of the 37 de patients with HBeAg positive treated with IFN- α

The evolution of the 32 untreated patients

On reassessment, 4 patients (12.50%) had CHB with HBeAg positive, with DNA HBV $> 10^5$ copies/ml and normal ALT levels. In 5 patients (15.63%) despite the seroconversion to anti-HBe and normal transaminase levels, the HBV DNA level was more than 10^4 copies/ml, these patients having a CHB with HBeAg negative. Eighteen patients (48.65%) became inactive carriers. One patient (3.12%) developed cirrhosis. In 4 patients (12.50%), the seroconversion to anti-HBs (resolved hepatitis) was observed.

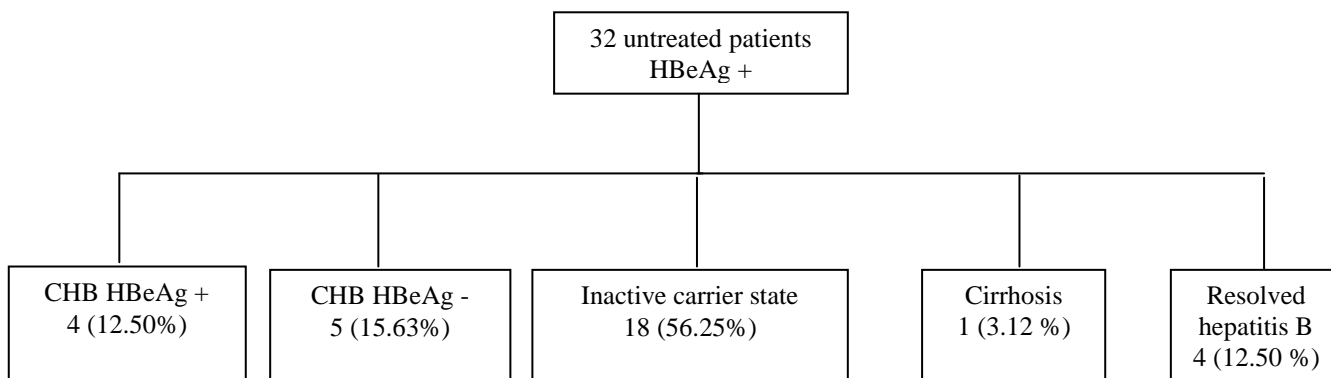


Fig 3. Flow chart of the 32 untreated patients with HBeAg positive

Among the anti-HBe positive patients, 6 patients became inactive carriers, one patient achieved clearance of HBsAg (resolved hepatitis), and one developed cirrhosis.

Conclusions

1. In the present study, the evolution of CHB diagnosed during childhood was a favourable one; after a mean 13 year period from the initial diagnosis, we found that around 20% of the patients still had positive HBeAg, 14.5% developed HBeAg negative CHB, 52.5% became inactive chronic carriers and 10% were cured; only 3% developed liver cirrhosis and none developed HCC.
2. The evolution of CHB patients, diagnosed as children, did not have significant differences in treated as opposed to untreated children.
3. We found no statistically significant differences between the two sexes, in what concerns the rate of cirrhosis development ($P=0.42$).

Assessment of the evolution of fibrosis in patients diagnosed with chronic hepatitis B, using unidimensional transient elastography

The **aims** of the present study were:

- assessment of fibrosis through UTE in a group of adult patients, with childhood-diagnosed CHB;
- to assess with the help of UTE the evolution of fibrosis in CHB patients diagnosed by liver biopsy during their childhood.

Patients and methods

The study enrolled, prospectively, 77 CHB patients (group I) diagnosed during their childhood, presently adults and admitted for the assessment of their liver disease in the 1st

Medical Clinic between 2008 and 2009. Liver biopsy was performed during childhood in only 48 patients (group II). The histopathological examinations were performed by the same pathologist according to the Desmet scoring system [2]. Since most of the literature results (regarding the performance of UTE in the prediction of fibrosis in CHB) relate to the Metavir scoring system, our patients' histopathological specimens were reinterpreted according to the Metavir scoring system. The elastographic examination (UTE) was performed in all subjects included at moment B, using the Fibroscan® equipment (Echosens, Paris). By analysing the UTE-predicted fibrosis stage at moment B (adult age) as compared to the biopsy-proven fibrosis stage determined at moment A (childhood), we established 3 patterns of liver fibrosis evolution: stationary liver fibrosis, liver fibrosis in progression and liver fibrosis in regression.

Results

Analysis of the group I at the adult age (Table I)

In **treated patients** (39 patients) it was apparent that 74.35% of the patients had F0 fibrosis, 20.52% had F1 fibrosis and 5.13% - F4 fibrosis.

In **untreated patients** (38 patients) we found 76.32% of the patients having F0 fibrosis, 18.42% having F1 fibrosis, 2.63% had F2 fibrosis and 2.63% - F4 fibrosis.

Table I. The UTE-estimated fibrosis stage in group I

	Treated Patients		Untreated Patients		<i>p</i> Value
	n=39	%	n=38	%	
F0	29	74.35%	29	76.32%	<i>NS</i>
F1	8	20.52%	7	18.42%	<i>NS</i>
F2	0	0.0%	1	2.63%	<i>NS</i>
F3	0	0.0%	0	0.0%	<i>NS</i>
F4	2	5.13%	1	2.63%	<i>NS</i>
Total	39	100%	38	100%	<i>NS</i>

Analysis of the group II

We stress that of the 48 patients who underwent liver biopsies when children, 46 had HBeAg positive and 2 anti-HBe positive at the moment of the initial diagnosis. The statistical

analysis was performed only on the HBeAg positive group (46 patients), the anti-HBe positive group being too small to yield any relevant data.

The fibrosis was stationary in 10 patients (21.7%), it had progressed in 3 (6.5 %) and regressed in 33 patients (71.7%).

Of these 48 patients, 35 had been treated with antiviral medication (IFN- α). Of the 35 treated patients, we found decreased fibrosis in 31 (88.57%). In only 4 patients (11.43%) we recorded a stationary fibrosis score. None of the treated cases yielded elastographic progression markers. However, in the 11 untreated patients, we recorded fibrosis regression in only 2 patients (18.18%), with 6 (54.55%) remaining stationary and 3 (33.33%) having progressing fibrosis (Table II).

Table II. Analysis of the evolutive patterns of fibrosis in treated vs. untreated patients

Evolutive patterns of fibrosis between moment A and moment B	Treated patients n (%)	Untreated patients n (%)	<i>p</i>
Progressive	0 (0.0%)	3 (27.27%)	<i>NS</i>
Stationary	4 (11.43%)	6 (54.55%)	<i>NS</i>
Regressive	31 (88.57%)	2 (18.18%)	0.00002
Patients total	35 (100%)	11 (100%)	

Upon analysing the predictive factors for each particular evolution pattern of fibrosis, it becomes apparent that (Table III):

- there was no significant difference (in what concerns the ALT levels, “e” and “s” systems seroconversion, age at diagnosis, transmission of infection or sex) between the group of stationary fibrosis patients and those with progression and regression of fibrosis, respectively;
- however, when we compare the patients with progression with those with regression of fibrosis, a certain statistically significant and discriminating parameter becomes apparent: the age when seroconversion occurred; the mean age of seroconversion is significantly lower ($p=0.048$) in those who experienced regression of fibrosis than the mean age of the patients with progressive fibrosis;
- we recorded regression of fibrosis in 31 of the 35 treated patients (88.57%) and in only 2 (18.18%) untreated patients ($p=0.00002$).

Table III. Analysis of the predictive factors for the evolutive patterns of fibrosis

Parameter	Stationary/Progression <i>p</i> Value	Stationary/Regression <i>p</i> Value	Progression/Regression <i>p</i> Value
ALT (at present)	0.23	0.53	0.39
Seroconversion HBeAg/Ab	0.56	0.16	0.63
Seroconversion HBsAg/Ab	0.76	0.55	0.83
HBV DNA	0.36	0.66	0.94
Age at diagnosis	0.17	0.78	0.25
Age at treatment	-	0.48	-
Age at seroconversion	0.33	0.64	0.04
Transmission	0.42	0.66	0.30
Sex	0.20	0.35	0.29

Conclusions

1. The prognosis of childhood-diagnosed CHB is favourable, with UTE-predicted fibrosis stage of F0 in 71.73% of the patients, 13 years after the initial diagnosis.
2. The comparison between UTE-predicted and biopsy-proven fibrosis showed that it decreased in 33 patients (71.7%), remained stationary in 10 (21.7%) and progressed in 3 (6.5%).
3. The progression of liver fibrosis is influenced by the age at HBeAg/Ab seroconversion: the older the age, the faster the progression.
4. The antiviral treatment lead to highly significant regression of liver fibrosis, as opposed to the evolution of fibrosis in untreated children ($p=0.00002$).

Personal contributions

Among the original contributions of the paper, should be mentioned the following:

1. *first Romanian study on the spontaneous and post-treatment evolution of chronic HBV infection* at a mean of 13 years interval from diagnosis. The other similar Romanian studies are limited by the short duration of observation (up to 7 years) and by observing only the childhood age. The present study found that:
 - IFN treatment accelerated the HBeAg/Ab seroconversion;
 - both “e” and “s” spontaneous seroconversion occurred more frequently;

- the evolution of CHB being diagnosed during childhood was a favorable one: in only 3% of the patients did liver cirrhosis occur and no patients developed HCC.

2. *the priority character of the study, assessing the UTE-predicted fibrosis evolution* in a group of adult patients with CHB childhood-established diagnosis.

3. *performing the first study (to our knowledge) to assess the evolution of fibrosis using UTE, in adult patients having CHB diagnosed during childhood*, with initial assessment of fibrosis by liver biopsy (LB). In these patients, we found that the factors influencing the rhythm and evolution course of fibrosis were:

- the age of HBeAg/Ac seroconversion: the older the age, the faster the evolution of fibrosis;

- the antiviral treatment, leading to highly significant regressive evolution of liver fibrosis, as opposed to untreated patients;

- regardless the behavior of serological markers of the “e” and/or “s” systems, the antiviral treatment decreases the pace and reverses the course of liver fibrosis.

Selective Bibliography

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45: 507-539.
2. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Sheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513–1520.
3. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Validation of transient elastography for predicting the fibrosis stage in a large cohort of chronic hepatitis C patients. *GUT* 2009; 58 (suppl II): A 501.
4. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006; 43: S173-S181.
5. Miu N, Burac L, Gheban D et al. Evaluation of interferon and hepatitis B vaccine-therapy in chronic hepatitis B in children. *Rom J Gastroenterol* 1999; 8: 3-7.
6. Lazar C, Grigorescu-Sido P, et al. Evaluation of Viral Replication in Children with Chronic Hepatitis B with and without Interferon Treatment. *Rom J Gastroenterology* 2005 3, 219-224
7. Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, et al. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol*. 1998 Aug;29(2): 184-90.

8. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, D' Alessandro L, Vegnente A. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1; 46(3): 488.
9. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006; 43: 556–62.
10. Vo Thi Diem H, Bourgois A, Bontems P, et al. Chronic hepatitis B infection: long term comparison of children receiving interferon alpha and untreated controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Feb; 40(2): 141-5.
11. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003; 29(12): 1705-1713.
12. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009 Feb;29(2):242-7. Epub 2008 Jul 9.
13. Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol* 2009; 16: 36-44.
14. Mozer-Lisewska I, Mania A, Służewski W, et al. Factors influencing clinical course and histological findings in children with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Sep 25. [Epub ahead of print].
15. Sobaniec-Lotowska M E, Lebensztejn D M. Histological outcome of chronic hepatitis B in children treated with interferon alpha. *World J Gastroenterol* 2005;11(45): 7179-7182.

CURRICULUM VITAE

PERSONAL INFORMATION

Name: Manzat Saplacan

Surname: Roberta Maria

Data and place of birth: 6th of January, 1978, Turda

Residence: Strada Bogdan Petriceicu Hasdeu Nr. 75-77, Cluj-Napoca

Marital status: married

Citizenship: Romanian

Email: roberta786@yahoo.com

EDUCATION

- Middle school: 1988 – 1992 - No. 3 General School, Turda
- High school: 1992 – 1996 – “Mihai Viteazul” Theoretical High School, Turda
- University: 1996 –2003 - The Faculty of Medicine, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca

PROFESSIONAL ACTIVITY

- intern – 4th Medical Clinic Cluj-Napoca - 03.01.2004 – 31.12.2004
- PhD student and Gastroenterology resident (fellow in training) at 1st Medical Clinic, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca - 01.11.2005-30.10.2009
- at present - Gastroenterology resident (last year of training) – “Prof. Dr. Octavian Fodor” Emergency Hospital Cluj-Napoca

Exchanges

- 23.01-17.04.2003 - governmental scholarship at Academic Medical Centre Amsterdam, Netherlands – Research in Inflammatory Bowel Diseases (IBD) under the supervision of Prof. dr. S.J.H. van Deventer and dr. D.W. Hommes, „Polymorphisms in the IL-1 β gene is associated with osteoporosis in patients with IBD” and “Polymorphisms in the IL-6 Gene Promotor are associated with circulating levels of C-Reactive Protein and markers of bone resorption in patients with inflammatory bowel disease (IBD)”;

- 01.10-30.10.2008 – Digestive Endoscopy course at Leiden University Medical Center, Netherlands under the supervision of Prof. dr. Daniel W. Hommes;
- 21-22.11.2009 - ESGE/OMED Hands-On Training Session - GASTRO 2009, London, UK.

Postgraduate degrees

1. General ultrasonography course - 01.2006 – 03.2006
2. The EUROSON School, Guidelines in Gastroenterological Ultrasound, Craiova, Romania - 2007
3. PGT Program UEGW Wien 2008
4. PGT Program Gastro 2009, UEGW/WCOG London

SCIENTIFIC ACTIVITY

Graduation paper

- The hepatoprotective role of the Selenium on the liver lesions produced by tetrachloride of carbon on rat (2003). Scientific coordinator: Conf. dr. Mihai Blidaru

Articles published in extenso

- Manzat Saplacan RM, Mircea PA, Valean SD et al. The HBeAg/Ab and HBsAg/Ab seroconversion in patients with chronic hepatitis B acquired in childhood. Rom J of Hepatology 2008, 2 – 3: 17-22;
- Manzat Saplacan RM, Mircea PA, Valean SD et al. The long-term evolution of chronic hepatitis B acquired in childhood. J Gastrointestin Liver Dis 2009; 18: 433-438.

Oral papers presented at various conferences

- Romeo Chira, Roberta Manzat, Adrian Catinean, Petru A. Mircea. Duodenal adenocarcinoma – EUROSON Timisoara 2008;
- Roberta Manzat, Petru A. Mircea, Simona Valean, Adriana Bintintan, Simona Martura. The HBeAg/Ab and HBsAg/Ab Seroconversion in Patients with Chronic Hepatitis B Acquired in Childhood - „The XXIXth Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy” Cluj-Napoca 2009.

Papers published in conference

- Roberta Manzat, Petru Adrian Mircea, Simona Valean, Romeo Chira, Gabriel Gusetu, Simona Resteman. The HBeAg/Ab and HBsAg/Ab Seroconversion in Patients with

Chronic Hepatitis B Acquired in Childhood - The National Congress of Hepatology Bucharest 2007 - Poster Session

- Simona Valean, P Armean, Georgiana Nagy, Roberta Manzat, PA Mircea. The mortality through hepatocellular carcinoma in Romania, 1980-2004 – The National Congress of Hepatology Bucharest 2007 – Poster Session.

AWARDS

- Award of “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca for the paper “Assessment of the regression of fibrosis in patients diagnosed with chronic hepatitis B, using unidimensional transient elastography”, December 2009, Poster Session.

MEMBER OF PROFESSIONAL ASSOCIATIONS

- Member of the Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology

FOREIGN LANGUAGES

- English
- French
- Hungarian